

Aus dem Institut für Klinische Strahlenkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR FRAGE DER VERTRÄGLICHKEIT INTRAVENÖS
APPLIZIERTER HEPATOTROPER KONTRASTMITTEL**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

ROLF MICHAEL HEINE
aus Speyer am Rhein

1980

Mainz 1979



EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN
VON FÄHIGKEITEN DER VERMITTLUNG IN FÄHIGKEITEN
APPLIKATIONEN KLINISCHER KLINISCHER KLINISCHER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Klinische Strahlenkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR FRAGE DER VERTRÄGLICHKEIT INTRAVENÖS
APPLIZIERTER HEPATOTROPER KONTRASTMITTEL**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

ROLF MICHAEL HEINE
aus Speyer am Rhein

Mainz 1979

Dekan:

Professor Dr. Leithoff

1. Gutachter:

Professor Dr. Georgi

2. Gutachter:

Professor Dr. Kutzner

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.1980



1	1. Einleitung	1
2	2. Allgemeines	2
3	3.1. Geschichte	3
4	3.2. Chemie	4
5	3.3. Physiologie und Pathologie	5
6	Krankheiten	6
7	7.1. Infektionskrankheiten	7
8	7.2. Nichtinfektionskrankheiten	8
9	7.3. Mischkrankheiten	9
10	7.4. Diagnostik	10
11	7.5. Therapie	11
12	7.6. Prognose	12
13	7.7. Hygiene	13
14	7.8. Ernährung	14
15	7.9. Klimatotherapie	15
16	7.10. Physiotherapie	16
17	7.11. Psychotherapie	17
18	7.12. Chirurgie	18
19	7.13. Radiologie	19
20	7.14. Pathologie	20
21	7.15. Bakteriologie	21
22	7.16. Virologie	22
23	7.17. Mykologie	23
24	7.18. Parasitologie	24
25	7.19. Immunologie	25
26	7.20. Histologie	26
27	7.21. Anatomie	27
28	7.22. Physiologie	28
29	7.23. Biochemie	29
30	7.24. Molekularbiologie	30
31	7.25. Zellbiologie	31
32	7.26. Genetik	32
33	7.27. Embryonalentwicklung	33
34	7.28. Alterungsprozesse	34
35	7.29. Krebskrankheiten	35
36	7.30. Transplantationsmedizin	36
37	7.31. Organtransplantation	37
38	7.32. Stammzelltherapie	38
39	7.33. Gentherapie	39
40	7.34. Immuntherapie	40
41	7.35. Schmerztherapie	41
42	7.36. Palliativmedizin	42
43	7.37. Ethik in der Medizin	43
44	7.38. Medizinrecht	44
45	7.39. Gesundheitsökonomie	45
46	7.40. Public Health	46
47	7.41. Epidemiologie	47
48	7.42. Infektionskrankheiten	48
49	7.43. Nichtinfektionskrankheiten	49
50	7.44. Mischkrankheiten	50
51	7.45. Diagnostik	51
52	7.46. Therapie	52
53	7.47. Prognose	53
54	7.48. Hygiene	54
55	7.49. Ernährung	55
56	7.50. Klimatotherapie	56
57	7.51. Physiotherapie	57
58	7.52. Psychotherapie	58
59	7.53. Chirurgie	59
60	7.54. Radiologie	60
61	7.55. Pathologie	61
62	7.56. Bakteriologie	62
63	7.57. Virologie	63
64	7.58. Mykologie	64
65	7.59. Parasitologie	65
66	7.60. Immunologie	66
67	7.61. Histologie	67
68	7.62. Anatomie	68
69	7.63. Physiologie	69
70	7.64. Biochemie	70
71	7.65. Molekularbiologie	71
72	7.66. Zellbiologie	72
73	7.67. Genetik	73
74	7.68. Embryonalentwicklung	74
75	7.69. Alterungsprozesse	75
76	7.70. Krebskrankheiten	76
77	7.71. Transplantationsmedizin	77
78	7.72. Organtransplantation	78
79	7.73. Stammzelltherapie	79
80	7.74. Gentherapie	80
81	7.75. Immuntherapie	81
82	7.76. Schmerztherapie	82
83	7.77. Palliativmedizin	83
84	7.78. Ethik in der Medizin	84
85	7.79. Medizinrecht	85
86	7.80. Gesundheitsökonomie	86
87	7.81. Public Health	87
88	7.82. Epidemiologie	88
89	7.83. Infektionskrankheiten	89
90	7.84. Nichtinfektionskrankheiten	90
91	7.85. Mischkrankheiten	91
92	7.86. Diagnostik	92
93	7.87. Therapie	93
94	7.88. Prognose	94
95	7.89. Hygiene	95
96	7.90. Ernährung	96
97	7.91. Klimatotherapie	97
98	7.92. Physiotherapie	98
99	7.93. Psychotherapie	99
100	7.94. Chirurgie	100
101	7.95. Radiologie	101
102	7.96. Pathologie	102
103	7.97. Bakteriologie	103
104	7.98. Virologie	104
105	7.99. Mykologie	105
106	7.100. Parasitologie	106
107	7.101. Immunologie	107
108	7.102. Histologie	108
109	7.103. Anatomie	109
110	7.104. Physiologie	110
111	7.105. Biochemie	111
112	7.106. Molekularbiologie	112
113	7.107. Zellbiologie	113
114	7.108. Genetik	114
115	7.109. Embryonalentwicklung	115
116	7.110. Alterungsprozesse	116
117	7.111. Krebskrankheiten	117
118	7.112. Transplantationsmedizin	118
119	7.113. Organtransplantation	119
120	7.114. Stammzelltherapie	120
121	7.115. Gentherapie	121
122	7.116. Immuntherapie	122
123	7.117. Schmerztherapie	123
124	7.118. Palliativmedizin	124
125	7.119. Ethik in der Medizin	125
126	7.120. Medizinrecht	126
127	7.121. Gesundheitsökonomie	127
128	7.122. Public Health	128
129	7.123. Epidemiologie	129
130	7.124. Infektionskrankheiten	130
131	7.125. Nichtinfektionskrankheiten	131
132	7.126. Mischkrankheiten	132
133	7.127. Diagnostik	133
134	7.128. Therapie	134
135	7.129. Prognose	135
136	7.130. Hygiene	136
137	7.131. Ernährung	137
138	7.132. Klimatotherapie	138
139	7.133. Physiotherapie	139
140	7.134. Psychotherapie	140
141	7.135. Chirurgie	141
142	7.136. Radiologie	142
143	7.137. Pathologie	143
144	7.138. Bakteriologie	144
145	7.139. Virologie	145
146	7.140. Mykologie	146
147	7.141. Parasitologie	147
148	7.142. Immunologie	148
149	7.143. Histologie	149
150	7.144. Anatomie	150
151	7.145. Physiologie	151
152	7.146. Biochemie	152
153	7.147. Molekularbiologie	153
154	7.148. Zellbiologie	154
155	7.149. Genetik	155
156	7.150. Embryonalentwicklung	156
157	7.151. Alterungsprozesse	157
158	7.152. Krebskrankheiten	158
159	7.153. Transplantationsmedizin	159
160	7.154. Organtransplantation	160
161	7.155. Stammzelltherapie	161
162	7.156. Gentherapie	162
163	7.157. Immuntherapie	163
164	7.158. Schmerztherapie	164
165	7.159. Palliativmedizin	165
166	7.160. Ethik in der Medizin	166
167	7.161. Medizinrecht	167
168	7.162. Gesundheitsökonomie	168
169	7.163. Public Health	169
170	7.164. Epidemiologie	170
171	7.165. Infektionskrankheiten	171
172	7.166. Nichtinfektionskrankheiten	172
173	7.167. Mischkrankheiten	173
174	7.168. Diagnostik	174
175	7.169. Therapie	175
176	7.170. Prognose	176
177	7.171. Hygiene	177
178	7.172. Ernährung	178
179	7.173. Klimatotherapie	179
180	7.174. Physiotherapie	180
181	7.175. Psychotherapie	181
182	7.176. Chirurgie	182
183	7.177. Radiologie	183
184	7.178. Pathologie	184
185	7.179. Bakteriologie	185
186	7.180. Virologie	186
187	7.181. Mykologie	187
188	7.182. Parasitologie	188
189	7.183. Immunologie	189
190	7.184. Histologie	190
191	7.185. Anatomie	191
192	7.186. Physiologie	192
193	7.187. Biochemie	193
194	7.188. Molekularbiologie	194
195	7.189. Zellbiologie	195
196	7.190. Genetik	196
197	7.191. Embryonalentwicklung	197
198	7.192. Alterungsprozesse	198
199	7.193. Krebskrankheiten	199
200	7.194. Transplantationsmedizin	200
201	7.195. Organtransplantation	201
202	7.196. Stammzelltherapie	202
203	7.197. Gentherapie	203
204	7.198. Immuntherapie	204
205	7.199. Schmerztherapie	205
206	7.200. Palliativmedizin	206
207	7.201. Ethik in der Medizin	207
208	7.202. Medizinrecht	208
209	7.203. Gesundheitsökonomie	209
210	7.204. Public Health	210
211	7.205. Epidemiologie	211
212	7.206. Infektionskrankheiten	212
213	7.207. Nichtinfektionskrankheiten	213
214	7.208. Mischkrankheiten	214
215	7.209. Diagnostik	215
216	7.210. Therapie	216
217	7.211. Prognose	217
218	7.212. Hygiene	218
219	7.213. Ernährung	219
220	7.214. Klimatotherapie	220
221	7.215. Physiotherapie	221
222	7.216. Psychotherapie	222
223	7.217. Chirurgie	223
224	7.218. Radiologie	224
225	7.219. Pathologie	225
226	7.220. Bakteriologie	226
227	7.221. Virologie	227
228	7.222. Mykologie	228
229	7.223. Parasitologie	229
230	7.224. Immunologie	230
231	7.225. Histologie	231
232	7.226. Anatomie	232
233	7.227. Physiologie	233
234	7.228. Biochemie	234
235	7.229. Molekularbiologie	235
236	7.230. Zellbiologie	236
237	7.231. Genetik	237
238	7.232. Embryonalentwicklung	238
239	7.233. Alterungsprozesse	239
240	7.234. Krebskrankheiten	240
241	7.235. Transplantationsmedizin	241
242	7.236. Organtransplantation	242
243	7.237. Stammzelltherapie	243
244	7.238. Gentherapie	244
245	7.239. Immuntherapie	245
246	7.240. Schmerztherapie	246
247	7.241. Palliativmedizin	247
248	7.242. Ethik in der Medizin	248
249	7.243. Medizinrecht	249
250	7.244. Gesundheitsökonomie	250
251	7.245. Public Health	251
252	7.246. Epidemiologie	252
253	7.247. Infektionskrankheiten	253
254	7.248. Nichtinfektionskrankheiten	254
255	7.249. Mischkrankheiten	255
256	7.250. Diagnostik	256
257	7.251. Therapie	257
258	7.252. Prognose	258
259	7.253. Hygiene	259
260	7.254. Ernährung	260
261	7.255. Klimatotherapie	261
262	7.256. Physiotherapie	262
263	7.257. Psychotherapie	263
264	7.258. Chirurgie	264
265	7.259. Radiologie	265
266	7.260. Pathologie	266
267	7.261. Bakteriologie	267
268	7.262. Virologie	268
269	7.263. Mykologie	269
270	7.264. Parasitologie	270
271	7.265. Immunologie	271
272	7.266. Histologie	272
273	7.267. Anatomie	273
274	7.268. Physiologie	274
275	7.269. Biochemie	275
276	7.270. Molekularbiologie	276
277	7.271. Zellbiologie	277
278	7.272. Genetik	278
279	7.273. Embryonalentwicklung	279
280	7.274. Alterungsprozesse	280
281	7.275. Krebskrankheiten	281
282	7.276. Transplantationsmedizin	282
283	7.277. Organtransplantation	283
284	7.278. Stammzelltherapie	284
285	7.279. Gentherapie	285
286	7.280. Immuntherapie	286
287	7.281. Schmerztherapie	287
288	7.282. Palliativmedizin	288
289	7.283. Ethik in der Medizin	289
290	7.284. Medizinrecht	290
291	7.285. Gesundheitsökonomie	291
292	7.286. Public Health	292
293	7.287. Epidemiologie	293
294	7.288. Infektionskrankheiten	294
295	7.289. Nichtinfektionskrankheiten	295
296	7.290. Mischkrankheiten	296
297	7.291. Diagnostik	297
298	7.292. Therapie	298
299	7.293. Prognose	299
300	7.294. Hygiene	300
301	7.295. Ernährung	301
302	7.296. Klimatotherapie	302
303	7.297. Physiotherapie	303
304	7.298. Psychotherapie	304
305	7.299. Chirurgie	305
306	7.300. Radiologie	306
307	7.301. Pathologie	307
308	7.302. Bakteriologie	308
309	7.303. Virologie	309
310	7.304. Mykologie	310
311	7.305. Parasitologie	311
312	7.306. Immunologie	312
313	7.307. Histologie	313
314	7.308. Anatomie	314
315	7.309. Physiologie	315
316	7.310. Biochemie	316
317	7.311. Molekularbiologie	317
318	7.312. Zellbiologie	318
319	7.313. Genetik	319
320	7.314. Embryonalentwicklung	320
321	7.315. Alterungsprozesse	321
322	7.316. Krebskrankheiten	322
323	7.317. Transplantationsmedizin	323
324	7.318. Organtransplantation	324
325	7.319. Stammzelltherapie	325
326	7.320. Gentherapie	326
327	7.321. Immuntherapie	327
328	7.322. Schmerztherapie	328
329	7.323. Palliativmedizin	329
330	7.324. Ethik in der Medizin	330
331	7.325. Medizinrecht	331
332	7.326. Gesundheitsökonomie	332
333	7.327. Public Health	333
334	7.328. Epidemiologie	334
335	7.329. Infektionskrankheiten	335
336	7.330. Nichtinfektionskrankheiten	336
337	7.331. Mischkrankheiten	337
338	7.332. Diagnostik	338
339	7.333. Therapie	339
340	7.334. Prognose	340
341	7.335. Hygiene	341
342	7.336. Ernährung	342
343	7.337. Klimatotherapie	343
344	7.338. Physiotherapie	344
345	7.339. Psychotherapie	345
346	7.340. Chirurgie	346
347	7.341. Radiologie	347
348	7.342. Pathologie	348
349	7.343. Bakteriologie	349
350	7.344. Virologie	350
351	7.345. Mykologie	351
352	7.346. Parasitologie	352
353	7.347. Immunologie	353
354	7.348. Histologie	354
355	7.349. Anatomie	355
356	7.350. Physiologie	356
357	7.351. Biochemie	357
358	7.352. Molekularbiologie	358
359	7.353. Zellbiologie	359
360	7.354. Genetik	360
361	7.355. Embryonalentwicklung	361
362	7.356. Alterungsprozesse	362
363	7.357. Krebskrankheiten	363
364	7.358. Transplantationsmedizin	364
365	7.359. Organtransplantation	365
366	7.360. Stammzelltherapie	366
367	7.361. Gentherapie	367
368	7.362. Immuntherapie	368
369	7.363. Schmerztherapie	369
370	7.364. Palliativmedizin	370
371	7.365. Ethik in der Medizin	371

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Allgemeines	2
2.1. Geschichte	2
2.2. Chemie	3
2.3. Physiologie und Kontrastgebung im Röntgenbild	4
3. Problematik	6
3.1. Organveränderungen	6
3.2. Allergisch-immunologische Kontrastmittel- Reaktionen	7
4. Material und Methode	8
4.1. Tierexperiment	8
4.1.1. Versuchstiere und Gruppen	8
4.1.2. Kontrastmittel	8
4.1.3. Versuchsdurchführung	9
4.1.4. Lichtmikroskopie	10
4.1.5. Elektronenmikroskopie	10
4.2. Klinische Untersuchung	13
4.2.1. Patientengut	13
4.2.2. Kontrastmittel	14
4.2.3. Versuchsdurchführung	16
5. Ergebnisse	18
5.1. Tierexperiment - Serologie	18
5.2. Tierexperiment - Morphologie	26
5.3. Patienten - Serologie	35
5.4. Allergisch-immunologische Reaktionen der Patienten	46
6. Diskussion	48
6.1. Diskussion der Methode	50
6.1.1. Tierexperiment	50
6.1.1.1. Kontrastmittel	50
6.1.1.2. Galaktosamin-Leberschädi- gung	50
6.1.1.3. Perfusionsfixation	51

	Seite
6.1.2. Klinischer Teil	52
6.1.2.1. Patientengut	52
6.1.2.2. Kontrastmittel	52
6.1.2.3. Kontrastmittel-Reaktionen	53
6.2. Diskussion der Ergebnisse	55
7. Zusammenfassung	62
8. Literaturverzeichnis	64

1. Einleitung

Mit der Einführung von i.v. applizierten Kontrastmitteln in die röntgenologische Untersuchung der Gallenwege 1924 durch GRAHAM und COLE (27) stellten sich zugleich Fragen nach Toxizität und Nebenwirkungen dieser diagnostischen Pharmaka. Beide Autoren beobachteten dosisabhängige Nebenwirkungen wie Hämaturie, Vertigo und Nausea.

Auch nach Einführung neuer Molekülstrukturen in die Kontrastmittelchemie blieben weiterhin Fragen nach der Schädlichkeit hepatotroper Kontrastmittel offen, insbesondere bereits recht früh die Frage einer Leberschädigung durch die i.v. Cholangiographie (26). Angesichts des hohen Stellenwerts der intravenösen Cholangio-Cholecystographie in der klinisch-radiologischen Diagnostik beschäftigten sich zahlreiche Untersucher mit der angesprochenen Problematik (1, 7, 10, 12, 18, 22, 26, 28, 30, 48, 49, 55, 72, 77, 84). Zur Frage der Hepatotoxizität biliärer Kontrastmittel bei vorgeschädigter Leber liegen nur wenige Untersuchungen vor (9, 22, 26, 28, 30, 55, 85).

In letzter Zeit berichtete WINCKLER auf dem Internisten-Kongreß 1976 in einer klinischen Untersuchung von Lebernekrosen nach Infusionscholangiographie (84).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter Nutzung von serologischen und morphologischen Kriterien die Lebertoxizität und Nebenwirkungen von gallengängigen Kontrastmitteln in Abhängigkeit von der Leberfunktion im Tierexperiment und klinischen Versuch zu prüfen. Um dem Stand der neuesten Kontrastmittelforschung Rechnung zu tragen und um an vorangegangenen Untersuchungen (49) anzuschließen, wurden sowohl langbewährte als auch neuartige Substanzen eingesetzt.

2. Allgemeines

2.1. Geschichte

Die röntgenologische Darstellung der Gallenblase und -wege gelang erstmals REICH im Jahre 1916 direkt über Füllung einer Gallenfistel mit Kontrastmittel (Zitat: 26). Bahnbrechend in der radiologischen Gallenwegsdiagnostik war die Einführung der intravenösen Cholegraphie durch GRAHAM und COLE (27) im Jahre 1924. Intravenös wurden als Kontrastmittel Tetrabromphenolsulphthalein und Tetraiodphenolphthalein injiziert. Doch schränkten beide Autoren schon damals die Anwendbarkeit der obengenannten Substanzen mit dem Hinweis auf toxische Nebenwirkungen ein. Sie beobachteten Schwindel, Übelkeit sowie Schwankungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Dies führten sie vor allem auf die "emotionale Erregung" des untersuchten Patienten und auf den "Zuwachs an Extrazellulärflüssigkeit" zurück.

Die von GRAHAM und COLE entwickelte Methode gewann an klinischer Bedeutung, bis 1940 DOHRN und DIETRICH durch die Einführung von Biliselektan der oralen Cholegraphie den Weg ebneten. Biliselektan, ein diiodiertes orales Gallenkontrastmittel, erzielte so gute klinische Ergebnisse hinsichtlich Kontrastierung und Verträglichkeit, daß die orale Cholegraphie Methode der Wahl wurde (Zitat: 26). 1943 beobachteten OTTENBERG und SPIEGEL im Tierversuch Lebernekrosen nach intravenöser Applikation von Tetraiodphenolphthalein (Zitat: 26).

Telepaque (60), Teridax, Triodan, trijodierte Kontrastmittel zur oralen Cholegraphie, wurden Anfang der fünfziger Jahre entwickelt. LANGECKER (40) und FROMMHOLD (20) empfahlen 1953 das Cholegrafikum Biligradin^R und zwei Jahre später das Biligradin forte^R. Mit diesen beiden Kontrastmitteln fand die intravenöse Cholegraphie wieder einen festen Platz in der

klinisch-radiologischen Diagnostik. Das Kontrastmittel Biligrafin^R war Gegenstand zahlreicher tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen (2, 9, 10, 12, 16, 18, 20, 21, 23, 25, 26, 31, 35, 39, 40, 44, 46, 48, 49, 50, 52, 54, 72, 79). Es wurden zahlreiche Nebenwirkungen beschrieben wie Erbrechen, Nausea, Wärmegefühl, Kopfschmerz, Pruritus, Tachykardie, zirkulatorischer Kollaps (79) und Histaminfreisetzung (44). Vereinzelt wurde sogar von Todesfällen nach Biligrafin^R - Applikation berichtet (21). Jedoch im Vergleich zu den älteren i.v. Cholegrafika war die Toxizität von Biligrafin^R weitaus geringer (20, 32, 39, 40). 1964 fand ein neues intravenöses Gallenkontrastmittel Eingang in den klinischen Gebrauch: Bilivistan^R (29, 70). SCHIRMEISEN sprach von einer erheblich besseren Verträglichkeit des Bilivistans^R gegenüber Biligrafin^R. HAASTERT konnte dies nicht bestätigen. Übereinstimmend betonten beide Autoren die bessere hepatische Exkretion von Bilivistan^R und damit eine bessere Kontrastgebung im Röntgenbild.

Problematisch war die röntgenologische Gallenwegsdiagnostik bei Erkrankungen der Leber und Gallenwege (Hepatitis, Cirrhose, Fettleber, Cholangitis). Durch modifizierte Untersuchungsmethoden wie z.B. Infusion des Kontrastmittels, versuchte man die diagnostische Aussagekraft zu verbessern (1, 2, 9, 10, 24, 25, 30, 54, 56, 70, 84, 85).

Die jüngste Gallenkontrastmittelforschung erbrachte neue Substanzen (Iotroxin = Biliscopin^R, Iodoxamin = Endomirabil^R) mit angeblich geringerer Toxizität und damit besserer Verträglichkeit (23, 35, 68, 77, 78, 82).

2.2. Chemie

Zur Beurteilung der Nebenwirkungen und Toxizität eines Kontrastmittels steht an erster Stelle die Kenntnis von chemischen Daten. Die heute gebräuchlichen intravenös applizierten Kon-

trastsubstanzen sind trijodierte, schlecht wasserlösliche aromatische Kohlenwasserstoffe mit hoher Affinität zu Serumalbumin. Letzteres hat nach Auffassung vieler Autoren entscheidenden Einfluss auf Art und Zahl der Nebenwirkungen (3, 5, 23, 38, 41, 42, 76). Weiterhin zu beachten ist die Länge der Kette zwischen den die Jodatome tragenden aromatischen Kernen und der Gehalt dieser Ketten an Sauerstoff. Da alle Cholegrafika in Salzform vorliegen, ist auch die Art des Salzes von Bedeutung. Gebräuchlich sind Natrium-, Methylglucaminsalze und Mischformen aus beiden. Auch die Salzform hat nach den heutigen Erkenntnissen Einfluss auf die Verträglichkeit der Kontrastmittel (3, 35, 41, 44, 46, 70, 79). Weiterhin sollten Jodgehalt, Volumen und Konzentration beachtet werden (23, 35, 39, 40).

2.3. Physiologie und Kontrastgebung im Röntgenbild

Ein wesentlicher Aspekt zur Beurteilung der klinischen Anwendbarkeit der Kontrastmittel stellt die Kontrastgebung im Röntgenbild dar. Dazu ist die Kenntnis des hepatobiliären Exkretionsverhaltens essentiell. Entscheidende Arbeiten zu dieser Problematik stammen von LEVI (Zitat: 76), SOKOLOFF (76) und FUCHS (23). LEVI beschreibt im Zytoplasma der Leberzelle Proteinfractionen, das Y- und Z-Protein. Diese sind für den zytoplasmatischen Transport von Bilirubin, Bromsulphophtalein und anderen organischen Anionen verantwortlich. Die These unterstützt die Untersuchungen von SOKOLOFF, dem der Nachweis der Y- und Z-Proteine als hepatische Akzeptoren für die obengenannten Substanzen gelang. Weiterhin zeigte SOKOLOFF, daß in vitro eine hohe Affinität der beiden Proteinfractionen zu Gallenkontrastmitteln besteht. Neueste Untersuchungen (23) beschreiben die biliäre Exkretion von Gallenkontrastmitteln folgendermaßen: Der Antransport der Kontrastmittel geschieht durch Serumalbumine als Carrier, in der Leber kommt es dann zur Dissoziation der

Kontrastmittel im Disse'schen Raum. Die selektive hepatozelluläre Aufnahme geschieht durch ein Membrantransportsystem und Bindung an die zytoplasmatischen Bindungsproteine Y und Z. Durch einen aktiven Transportmechanismus erfolgt die kanalikuläre Ausscheidung in das Gallengangssystem. Diese transzelluläre Passage ist durch ein Transportmaximum begrenzt. Wichtig im Zusammenhang mit der Kontrastgebung ist eine sogenannte Plateaubildung im Ausscheidungsverhalten (29, 71, 83), d.h. die Konzentration der Kontrastmittel in den Gallenwegen und der Gallenblase bleibt über eine geraume Zeit konstant. Damit wird der optimale Zeitraum zur röntgenologischen Darstellung recht groß gehalten (71).

3. Problematik

Ein weiteres wichtiges Beurteilungskriterium für biliäre Kontrastmittel sind die sog. Kontrastmittel-Reaktionen. Bei der Einschätzung dieser unerwünschten Kontrastmittel-Effekte sollte man eine Einteilung hinsichtlich Ätiologie, Erscheinungsbild und Zeitpunkt zugrunde legen (8, 11). Vorschläge zur Differenzierung wurden von LANGECKER (40), PENDERGRASS (58), ANSELL (3) und SHEHADI (74, 75) gemacht, die Einteilung von ANSELL erscheint am sinnvollsten. Es werden zwei Hauptgruppen von Kontrastmittelreaktionen unterschieden: Direkt toxische Effekte und Reaktionen, die auf Idiosynkrasie beruhen. Die ersteren sind sowohl abhängig von physikalischen und chemischen Charakteristika des Kontrastmittels als auch von der Dosierung. Sie sind im Tierexperiment gut zu untersuchen und gekennzeichnet durch die direkte Einwirkung der Kontrastmittelmenge auf ein bestimmtes Organ. Die zweite Gruppe, die sich mit allergisch-immunologischen Phänomenen befasst, ist dosisunabhängig.

3.1. Organveränderungen

Im Vordergrund der direkt-toxischen Wirkungen von Cholegraffika steht in der vorliegenden Arbeit die Hepatotoxizität, wie sie von vielen Autoren untersucht wurde (1, 7, 12, 15, 18, 22, 26, 28, 30, 39, 48, 49, 53, 55, 72, 83, 85). In der Literatur ist die Auffassung über die toxische Wirkung von Gallenkontrastmitteln auf die Leber uneinheitlich. Die nach Gabe von Kontrastmittel beobachtete Erhöhung von Serumenzym-Aktivitäten (SGOT, SGPT) (1, 7, 18, 22, 26, 28, 30, 55, 56, 72, 83, 84, 85) wird von den Autoren nicht einheitlich gedeutet. So sehen einige Untersucher (1, 18, 22, 26, 28, 30, 49, 55, 85) den Serumenzymanstieg als Zeichen einer funktionellen energetischen Belastung mit reversibel erhöhter Zellmembranpermeabilität, andere Autoren (4, 7, 84, 85) erklären die Serumenzymveränderungen auch durch zusätzliche

nekrobiotische Vorgänge an Leberzellen nach Gabe höherer Kontrastmitteldosen. Keine statistisch verwertbaren Untersuchungen liegen bisher in der Literatur über das Serumenzymverhalten nach Kontrastmittelgabe bei vorgeschädigter Leber vor, klinische Untersuchungen sind zwar bekannt (28, 55, 84, 85), jedoch war das Ausmaß der Leberschädigung jeweils sehr unterschiedlich und die Art der Erkrankungen uneinheitlich. Insofern sahen wir eine Berechtigung, erneut das Thema einer fraglichen Hepatotoxizität gallengängiger Kontrastmittel aufzugreifen, und zwar im Tierexperiment am gesunden und lebergeschädigten Tier. Die Versuchsgruppen und Tierzahlen wurden so gewählt, daß eine statistische Aussage möglich ist. Ferner wurde im klinischen Teil der vorliegenden Arbeit die fraglich hepatotoxische Wirkung neuerartiger Kontrastmittel an lebergesunden und leberkranken Patienten serologisch untersucht.

3.2. Allergisch-immunologische Kontrastmittel-Reaktionen

Die zweite Gruppe von Kontrastmittel-Reaktionen nach ANSELL (3), allergisch-immunologische Phänomene, umfaßt Erscheinungen wie Nausea, Brechreiz, Vomitus, Blutdruckabfall, Kollaps, Dyspnoe, Asthma bronchiale, Hautreaktionen und akutes Nierenversagen (5, 34, 35, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 46, 58, 69, 70, 73, 74, 75, 78, 79, 80, 81). LASSER (44), LEITE (46) und ROCKOFF (69) konnten in getrennten Untersuchungen eine Degranulation von Mastzellen und damit eine Freisetzung von Histamin durch verschiedene Kontrastmittel in vitro und in vivo nachweisen. Weiterhin gelang es BRASH und CALDWELL (6), Antikörper gegen Kontrastmittel im Tierversuch nachzuweisen. Diese Kontrastmittel-Nebenwirkungen werden im zweiten, klinischen Teil der vorliegenden Arbeit untersucht.

4. Material und Methode

4.1. Tierexperiment

4.1.1. Versuchstiere und Gruppen

Als Versuchstiere dienten ca. 1 Jahr alte Albinoratten eines einheitlichen Zuchtstamms (Wistar) mit einem Gewicht von 200 bis 300 g. Sie wurden in Gruppen zu 5 Tieren in Käfigen gehalten. Die Tiere erhielten R-Standardfutter und Leitungswasser ad libitum. Es wurden 4 Tiergruppen à 10 Ratten mit Hilfe von Zufallszahlen gebildet:

Gruppe I: Galaktosamin - Biligrafin forte^R

Gruppe II: Galaktosamin - physiologische NaCl-Lösung

Gruppe III: Biligrafin forte^R

Gruppe IV: physiologische NaCl-Lösung

4.1.2. Kontrastmittel

Als Kontrastmittel wählten wir Biligrafin forte^R (Schering AG), ein lange bekanntes und gegenüber neueren Cholegraphika relativ "toxisches" Kontrastmittel, ferner sollte der Bezug zu feinstrukturellen Untersuchungen von LEUSCHNER und KRAMPE (49) hergestellt werden. Genau wie bei diesen Autoren lag die Dosierung bei 1g/kg Körpergewicht. Bezogen auf das Körpergewicht entspricht das dem 10-20fachen der Menge, die üblicherweise in der radiologischen Gallendiagnostik den Patienten appliziert wird.

Die chemischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Biligradin forte ^R
Chem. Name	Iodipamid
Salz	Methylglucamin
LD ₅₀	3,4 g/kg
Jodgehalt	0,25 g/ml

Tabelle 1: Chemische Daten für Biligradin forte^R

4.1.3. Versuchsdurchführung

Nach Futterentzug für 24 Stunden bei weiterer Gabe von Leitungswasser folgte bei allen Tieren die erste Blutentnahme zur Serumenzymbestimmung (SGOT, SGPT, AP) in Äthernarkose an der rechten Vena jugularis. Nach einem medianen Halsschnitt wurde stumpf die Vena jugularis externa freipräpariert, mit einer Kanüle Nr. 17 punktiert und 1 ml Blut mit einer Tuberkulinspritze aspiriert. Anschliessend wurde das Gefäß zur Vermeidung eines weiteren Blutverlusts ligiert. Die Operationswunde wurde vernäht und die so behandelten Tiere blieben weiterhin nüchtern bei Wasser ad libitum im Käfig. Das Blut wurde mit 2500 U/min 2 Minuten lang zentrifugiert und das Serum zur Enzymbestimmung abpipettiert und eingefroren.

16 Stunden nach der ersten Blutentnahme wurde allen Tieren in Äthernarkose die Leistenregion eröffnet und die Vena femoralis dargestellt. Bei den Tieren der Versuchsgruppen I und III wurde Biligrafin forte^R in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht mittels einer Kanüle Nr. 17 über 2 sec. injiziert, die Versuchsgruppen II und IV erhielten volumenäquivalente Mengen physiologischer NaCl-Lösung. Anschliessend wurde die Wunde vernäht. Zum gleichen Zeitpunkt erhielten die Tiere der Versuchsgruppen I und II entsprechend den Angaben von DECKER et al. (13, 14, 33, 45, 47, 61) eine intraperitoneale Injektion von Galaktosamin-HCl in einer Dosierung von 1,8 mmol/kg Körpergewicht. Alle Tiere blieben weiterhin 8 Stunden lang nüchtern (Wasser ad libitum) bis zur zweiten Blutentnahme und Tötung. In Äthernarkose wurde die Vena cava abdominalis nach Laparotomie stumpf freipräpariert und wiederum wie oben ca. 1 ml Blut aspiriert und aufgearbeitet.

4.1.4. Lichtmikroskopie

Nach Abtrennung der großen Gefäßstämme wurde dem narkotisierten, noch lebenden Tier zur lichtmikroskopischen Untersuchung die gesamte Leber entnommen und das Tier dann sofort durch Genickbruch getötet. Größere Lebergewebsstücke wurden sofort in 4 %iger Formalinlösung mehrere Tage fixiert und nach Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

4.1.5. Elektronenmikroskopie

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung wurde an 3 lebenden Tieren jeder Versuchsgruppe die Vena cava abdominalis oberhalb der Einmündung der Nierenvenen eröffnet und gleichzeitig entweder die Aorta abdominalis mit einer Flügel-

kanüle punktiert oder nach Thorakotomie der linke Herzventrikel punktiert. Entsprechend der Methode von FORSSMAN et al. (17, 19, 57) erfolgte dann die Perfusionsfixation (Vorspülen ca. 1 min. mit Procain-Tyrode-Lösung; Fixation mit 2,5 % Glutaraldehyd (0,1 m Phosphatpuffer, pH = 7,3, 360 - 380 mosm)) mit einem Perfusionsdruck von ca. 80 - 100 cm H₂O während 5 - 10 Minuten. Nach Entnahme der Leber wurden einzelne Gewebsstücke über mehrere Tage bei 4° C im selben Fixationsmedium immersionsfixiert und ca. 1 mm³ große Gewebsblöckchen dann für 1 Stunde in 1 % OsO₄-Lösung (0,1 m Phosphatpuffer, pH = 7,3) nachfixiert. Die Entwässerung erfolgte in aufsteigender Alkoholreihe, die Einbettung in Epon nach LUFT (51). Nachkontrastiert wurden die Dünnschnitte in Uranylacetat und Bleicitrat. Die Schnitte wurden unter dem Elektronenmikroskop EM 9 S₂ (C. Zeiss) betrachtet und fotografiert.

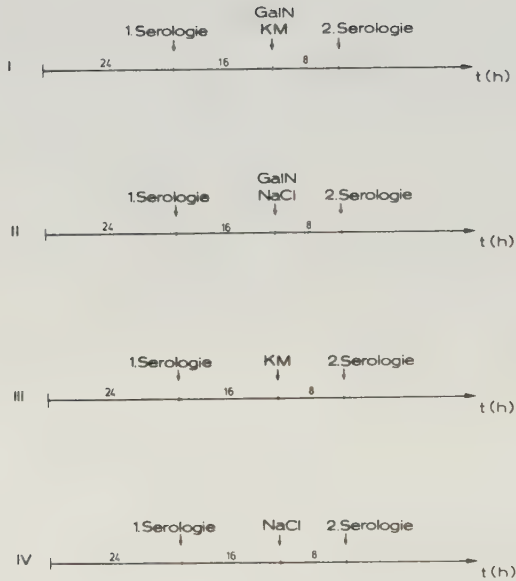


Abbildung 1: Versuchsablauf im Tierexperiment

(I - IV = Versuchsgruppen, GalN = Galaktosamin,
KM = Biligradin forte^R)

4.2. Klinische Untersuchung

4.2.1. Patientengut

Am Institut für Klinische Strahlenkunde der Universitätskliniken Mainz wurde im Rahmen der Routinediagnostik bei 99 Patienten unterschiedlichen Geschlechts eine i.v. Cholangiocholecystographie durchgeführt. Ausgenommen waren Frauen im gebärfähigen Alter und ambulante Patienten, da bei diesen eine serologische Überwachung nicht möglich war. Die Altersverteilung des Patientenguts zeigte einen Gipfel zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr.

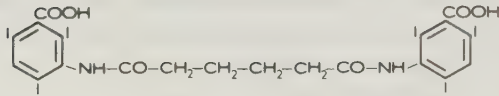
Als Indikationen für die intravenöse Darstellung der Gallenblase und der ableitenden Gallenwege wurden angegeben:

- unklare Oberbauchbeschwerden 37 x
- Tumorsuche (einschliesslich Frage nach Filiae) 22 x
- erhöhte Laborwerte 21 x
- Kontrolle (präoperative Untersuchung bei chirurgischen Eingriffen im Oberbauchbereich) bzw. Gutachten 12 x
- Verdacht auf Lithiasis 9 x
- rezidivierende Übelkeit und Erbrechen 3 x
- Verdacht auf Cholecystitis 3 x

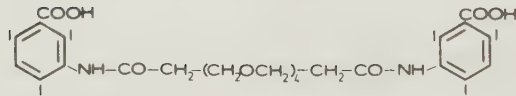
Bei 50 Patienten konnte man aufgrund klinischer und/oder laborchemischer Daten ein pathologisches Geschehen im Bereich der Leber annehmen; es handelte sich sowohl um Patienten mit klinisch gesicherten Leberschäden wie Fettleber, Leber-Cirrhose, alkohol-toxischen Hepatosen und biliär bedingten Hepatopathien als auch um Patienten, deren laborchemischen Daten Anlass gaben, eine Leberirritation als sicher anzunehmen, obwohl eine abschliessende klinische Diagnose noch nicht feststand. Grobklinisch wurde versucht, die Patienten mit vorwiegend cholestatischer Erkrankung von solchen mit "hepatozellulärer" zu trennen.

4.2.2. Kontrastmittel

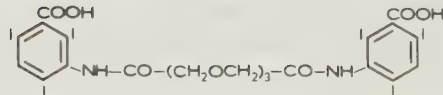
Im Doppelblindversuch wurden 2 Kontrastmittel, Iodoxamin (Endomirabil^R, Byk Gulden) und Iotroxamin (Biliscopin^R, Schering AG) verglichen. Aus Abb. 2 sind die Strukturformeln beider Kontrastmittel im Vergleich zu Biligradin forte^R zu sehen und in Tab. 2 werden die chemischen Charakteristika beider Substanzen dargestellt.



IODIPAMINSÄURE



IDOXAMINSÄURE



IOTROXINSÄURE

Abbildung 2: Strukturformeln von Biligradin forte^R,
Endomirabil^R und Biliscopin^R

	SH H 273 AB	Endomirabil ^R
Chem. Name	Iotroxinsäure	Iodoxaminsäure
Salz	Meglumin	Meglumin
LD ₅₀	9,9 g/kg	10,7 g/kg
Jodgehalt	0,18 g/ml	0,18 g/ml

Tabelle 2: Chemische Daten für Biliscopin^R (= SH H 273 AB)
und Endomirabil^R

Für die klinische Doppelblindstudie waren beide Kontrastmittel in gleichaussehenden 30 ml-Ampullen vorhanden, so daß weder der injizierende Arzt noch der Patient wußte, welches der beiden Kontrastmittel eingesetzt wurde. Die Kontrastmittellampullen waren durchnummeriert, den zugehörigen Randomisierungsplan erstellte die Schering AG. Zu jeder Kontrastmittellampulle gehörten vorgedruckte Beurteilungsbogen, auf denen alle wichtigen Daten und Beobachtungen notiert wurden.

4.2.3. Versuchsdurchführung

Wie allgemein üblich (81), wurde von den abgeführten und nüchternen Patienten zunächst eine Leeraufnahme auf dem Bucky-Tisch mit leicht angehobener rechter Körperseite angefertigt. Diese Aufnahme hatte orientierende Bedeutung. Sie sollte informieren über Füllungszustand des Darms (Luft, Kontrastmittel-Reste etc.) und über schattengebende kalkhaltige Konkremente im rechten Oberbauchbereich. Vor Applikation des Kontrastmittels wurden die Patienten hinsichtlich früherer Kontrastmittel-Reaktionen und Allergien (Jodallergie, Rhinitis allergica, Asthma bronchiale etc.) genauestens befragt, um in problematisch gelagerten Fällen ein Antihistaminikum oder Corticoid prophylaktisch applizieren zu können. Das Kontrastmittel wurde langsam intravenös injiziert. Es wurde angestrebt, eine Injektionszeit von 6 Minuten einzuhalten, was in über 75 % der Fälle auch gelang. In den abweichenden Fällen schwankte die Applikationsdauer zwischen 5 und 11 Minuten. Diese Abweichungen kamen vor allem durch Unverträglichkeitsreaktionen der Patienten noch während der Kontrastmittelgabe zustande. Die nächsten Aufnahmen wurden 30 bzw. 90 Minuten nach Kontrastmittel-Applikation angefertigt. Es folgten 100 Minuten p.i. Zielaufnahmen und - wenn keine Kontraindikation vorlag - eine Aufnahme, 30 Minuten nach Gabe einer Reizmahlzeit (Biloptin^R). Es wurde versucht, den zeitlichen Ablauf der intravenösen Röntgenuntersuchung der ableitenden Gallenwege bei allen Patienten einheitlich zu gestalten. Während und nach der Kontrastmittel-Applikation wurden die Patienten auf Kontrastmittel-Reaktionen allergisch-immunologischer Genese hin beobachtet und eventuell auch befragt. Nebenreaktionen wie Venenschmerz, Nausea, Erbrechen, Hitzegefühl, Tachykardie, Blutdruckänderungen, Kollaps, Atembeschwerden und Hauterscheinungen wurden ebenso wie eine etwaige Therapie notiert.

Anhand serologischer Daten sollten hepatotoxische Wirkungen der eingesetzten Kontrastmittel verifiziert werden. SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, gamma-GT und Bilirubin (gesamt) dienten als Parameter. Bei jedem Patienten wurde, meist am Morgen der Untersuchung, der o.g. Leberstatus als Vorwert erhoben, ein Kontrollstatus wurde einen Tag nach Kontrastmittel-Injektion routinemässig gemacht. Liessen die Kontrollwerte eine Veränderung in Richtung pathologischer Leberwerte erkennen, wurde am 3. Tag nach Injektion eine weitere Serum-Kontrolle gemacht. Waren die serologischen Werte im Vergleich zum Vorwert immer noch auffällig, so wurde am 5. Tag post injectionem eine weitere laborchemische Kontrolle vorgenommen. Die serologischen Bestimmungen wurden im Zentrallabor der Universitätskliniken Mainz nach gängigen Labormethoden vorgenommen (63, 64, 65, 66, 67).

5. Ergebnisse

5.1. Tierexperiment - Serologie

In den Tabellen 3 - 6 sind die Serumaktivitäten für die SGOT, SGPT und AP innerhalb der 4 Versuchsgruppen dargestellt.

Tier	SGOT		SGPT		AP	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	66	153	20	113	82	96
2	49	182	13	191	30	49
3	55	170	10	77	58	40
4	49	181	14	131	89	86
5	67	171	13	123	62	68
6	51	110	9	51	74	72
7	31	154	12	132	59	55
8	38	270	10	276	61	63
9	32	145	11	115	67	58
10	46	176	15	155	50	44

GRUPPE I:

Gain · KM

Tabelle 3: Enzymaktivitäten vor und nach KM-Applikation (U/l)
Gruppe I

Tier	SGOT		SGPT		AP	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	63	153	11	90	41	43
2	61	125	13	94	44	65
3	130	94	21	45	28	36
4	71	178	17	137	25	43
5	32	141	10	70	55	66
6	47	204	9	102	24	34
7	103	117	18	62	35	55
8	45	237	7	212	53	54
9	59	128	15	84	60	52
10	39	148	10	126	37	43

GRUPPE II:

GalN · NaCl

Tabelle 4: Enzymaktivitäten vor und nach KM-Applikation (U/l)
Gruppe II

Tier	SGOT		SGPT		AP	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	55	92	15	20	23	56
2	72	85	12	17	33	41
3	52	63	6	10	25	38
4	52	43	11	13	61	58
5	64	80	13	10	32	33
6	53	51	15	7	32	17
7	51	46	12	11	34	60
8	43	47	7	11	27	59
9	72	50	11	14	65	43
10	29	39	13	12	53	52

GRUPPE III:

KM

Tabelle 5: Enzymaktivitäten vor und nach KM-Applikation (U/l)
Gruppe III

Tier	SGOT		SGPT		AP	
	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	42	44	18	10	55	41
2	47	53	22	16	44	45
3	55	45	25	15	67	64
4	39	—	21	—	37	—
5	45	49	26	19	33	39
6	37	49	18	13	23	39
7	40	31	14	2	26	—
8	37	60	20	11	33	50
9	31	50	12	13	24	53
10	38	40	20	10	44	40

GRUPPE IV:

NaCl

Tabelle 6: Enzymaktivitäten vor und nach KM-Applikation (U/l)
Gruppe IV

In Gruppe I (Tabelle 3) reagierten alle 10 Tiere 8 Stunden nach gleichzeitiger Injektion von Galaktosamin i.p. und Biligrafin forte^R i.v. mit einer signifikanten SGOT- und SGPT - Erhöhung. Uneinheitlich und statistisch nicht signifikant war das Verhalten der alkalischen Phosphatase.

Die serologischen Daten der Gruppe II sind aus Tabelle 4 zu ersehen. In dieser Gruppe wurde den Tieren Galaktosamin i.p. und physiologische Kochsalzlösung i.v. injiziert. Auch in diesem Fall ist eine statistisch signifikante Aktivitätserhöhung der SGOT und der SGPT, nicht jedoch der alkalischen Phosphatase, festzuhalten.

Der Serumenzymanstieg (SGOT, SGPT) zeigte keinen signifikanten Unterschied (F-Test) zwischen den Gruppen I und II. In der Versuchsgruppe III, hier erhielten die Tiere lediglich eine Kontrastmittelinjektion, liessen sich statistisch keine signifikanten Aktivitätsanstiege von SGOT, SGPT und AP nachweisen.

Die Tiere der Versuchsgruppe IV, die nur eine Injektion von physiologischer NaCl-Lösung erhielten, zeigten ebenfalls nicht signifikante Enzymveränderungen. Das Tier Nr. 4 starb während der Femoralispunktion, so daß eine zweite Serologie nicht mehr gemacht werden konnte. Die zweite Blutprobe bei Tier Nr. 7 ergab zu wenig Serum, so daß bei Bestimmung der Serumparameter auf die Messung der AP-Aktivität verzichtet werden mußte. Signifikante Unterschiede im Enzymverhalten der Gruppen III und IV waren nicht nachweisbar.

Das Enzymverhalten vor und nach Injektion der Testsubstanzen ist für alle Versuchsgruppen in den Abbildungen 3 - 5 graphisch dargestellt.

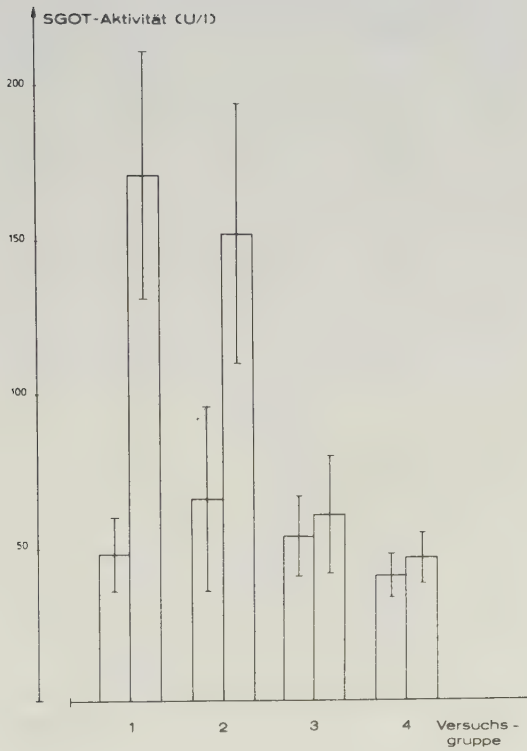


Abbildung 3: SGOT-Aktivität vor und nach Applikation der Testsubstanzen



Abbildung 4: SGPT-Aktivität vor und nach Applikation der Testsubstanzen

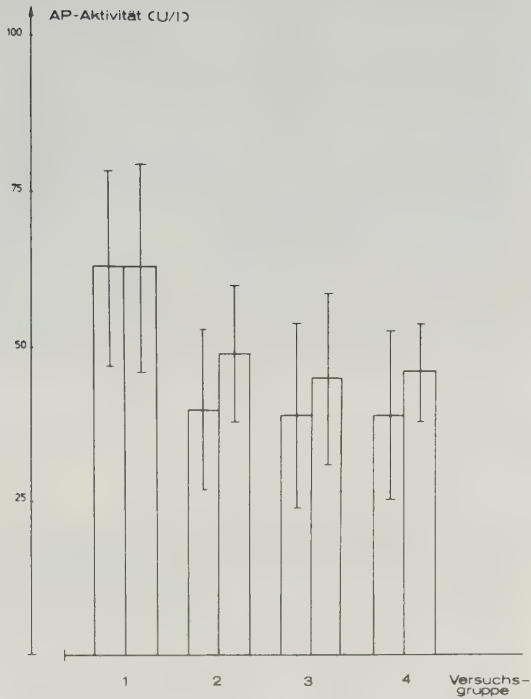


Abbildung 5: AP-Aktivität vor und nach Applikation der Testsubstanzen

5.2. Tierexperiment - Morphologie

Die Abbildungen 6 - 9 zeigen das histologische Bild von Rattenlebern aus allen 4 Versuchsgruppen.

In Abbildung 6 erkennt man ein nahezu vollständig abgebildetes Leberläppchen nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung. Pathologische Veränderungen sind nicht erkennbar, die Bluträume, Lebersinusoiden und Zentralvene, sind nach Durchspülung mit Fixationslösung optisch leer. In Abbildung 7 fällt nach Gabe des Kontrastmittels eine Dilatation der Sinusoiden und feintropfige Vakuolisierung der Hepatozyten nahe dem Sinuslumen auf. Eine irreversible Parenchymschädigung liegt nicht vor.

8 Stunden nach Galaktosamingabe (Abbildung 8) bietet sich das Bild einer toxischen Parenchymschädigung. Die Zellkerne sind geschwollen, das Chromatin liegt randständig, das Zytoplasma erscheint schollig. Vielfach sieht man Einzelzellnekrosen, jedoch keine entzündlichen periportalen Infiltrate.

In Abbildung 9 imponiert nach Applikation von Galaktosamin und Kontrastmittel schliesslich das gleiche Bild, ein zusätzlicher toxischer Leberzellschaden durch das Kontrastmittel Biligrafin forte^R ist lichtmikroskopisch nicht faßbar.

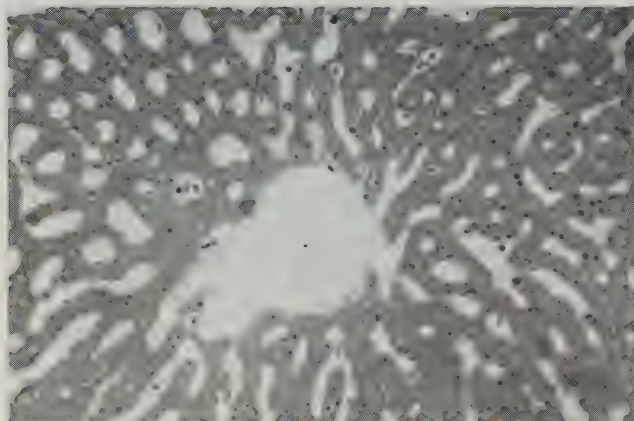


Abbildung 6: Rattenleber nach NaCl -Gabe (normales Bild)

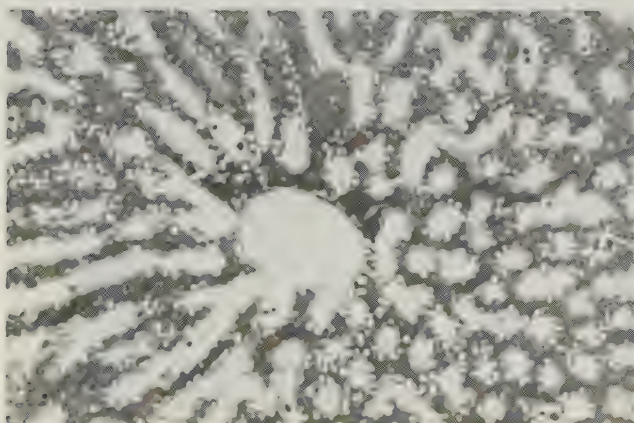


Abbildung 7: Rattenleber nach Biligrafin forte^R

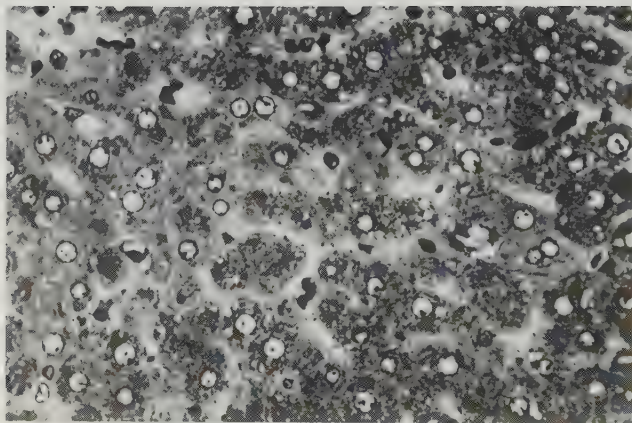


Abbildung 8: Rattenleber nach Galaktosamin-Gabe

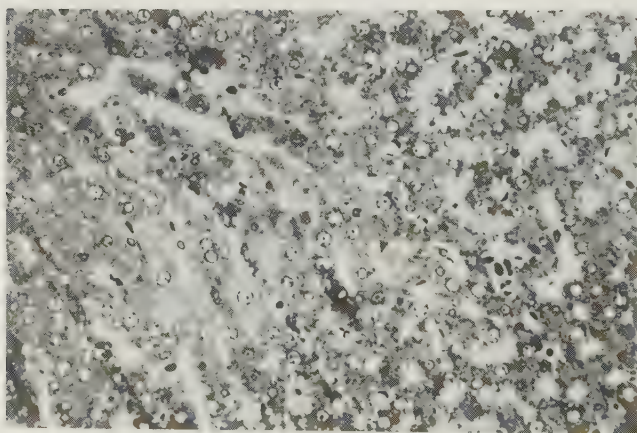


Abbildung 9: Rattenleber nach Galaktosamin und
Biligradin forte^R

Die Abbildungen 10 - 14 zeigen das elektronenmikroskopische Bild von Rattenlebern sowohl nach alleiniger Galaktosamingabe (Abb. 10 - 12) als auch nach gleichzeitiger Galaktosamin- und Kontrastmittelapplikation.

8 Stunden nach einmaliger i.p. Galaktosamin-Gabe erscheinen einige Leberareale noch weitgehend intakt, vereinzelt sieht man eine vermehrte intrazelluläre Vakuolen-Bildung, deutlich ist die Reduktion der Glykogen-Granula. Das Kern-Chromatin liegt randständig. Viele Zellen enthalten nicht membrangebundene Fetttropfen verschiedenster Größe (Abb. 10).

In anderen Arealen hingegen bietet sich das Bild einer fortgeschrittenen Parenchymschädigung. Die Zellorganellen erscheinen voneinander weiter distanziert, Glykogen-Granula sind nicht mehr nachweisbar. Das glatte endoplasmatische Retikulum zeigt eine vakuoläre Aufweitung. Die Mitochondrien sind geschwollen mit Zeichen der Kristolyse. Das Lebersinusbett enthält membranumhüllte großblasige Vakuolen mit teils granulärem, teils zelldebrisähnlichem Material (Abb. 11 und 12).

Nach Galaktosamin- und gleichzeitiger Kontrastmittelgabe sind auch elektronenmikroskopisch keine unterschiedlichen Veränderungen gegenüber der Gruppe II faßbar. Neben intakten Parenchymarealen beobachtet man Areale mit den oben beschriebenen nekrobiotisch-nekrotischen Veränderungen (Abb. 13 und 14).

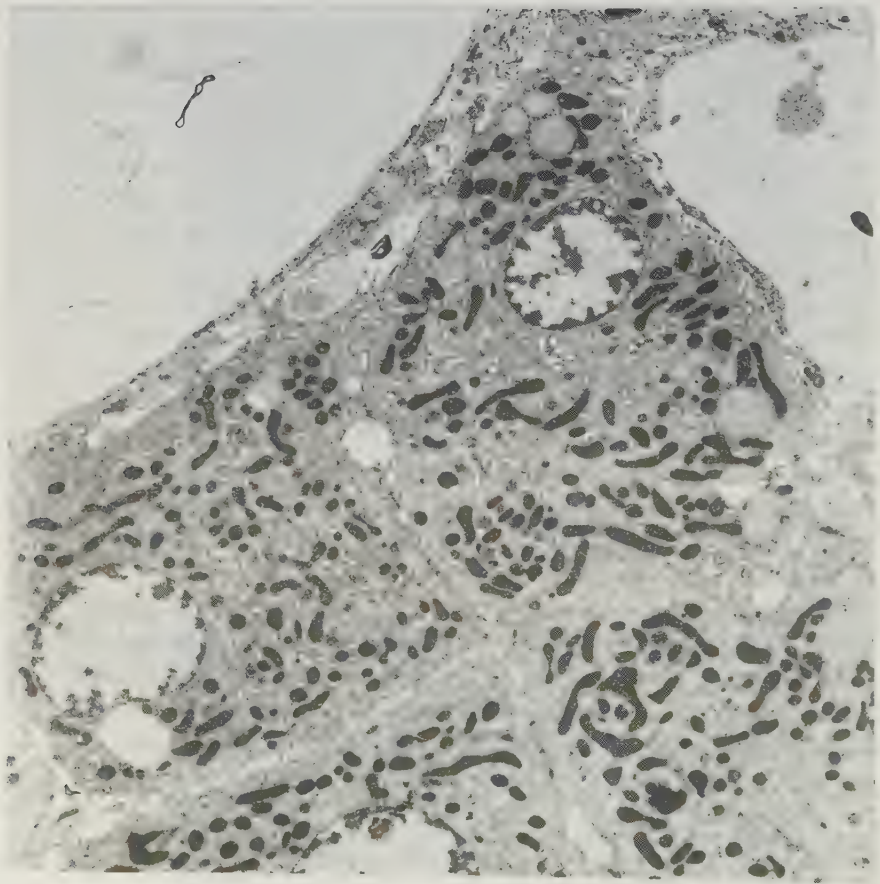


Abbildung 10: Rattenleber nach Galaktosamin-Applikation

Die Abbildungen 10 - 14 zeigen das elektronenmikroskopische Bild von Rattenlebern sowohl nach alleiniger Galaktosamingabe (Abb. 10 - 12) als auch nach gleichzeitiger Galaktosamin- und Kontrastmittelapplikation.

3 Stunden nach einmaliger i.p. Galaktosamin-Gabe erscheinen einige Leberareale noch weitgehend intakt, vereinzelt sieht man eine vermehrte intrazelluläre Vakuolen-Bildung, deutlich ist die Reduktion der Glykogen-Granula. Das Kern-Chromatin liegt randständig. Viele Zellen enthalten nicht membrangebundene Fetttropfen verschiedenster Größe (Abb. 10).

In anderen Arealen hingegen bietet sich das Bild einer fortgeschrittenen Parenchymschädigung. Die Zellorganellen erscheinen voneinander weiter distanziert, Glykogen-Granula sind nicht mehr nachweisbar. Das glatte endoplasmatische Retikulum zeigt eine vakuoläre Aufweitung. Die Mitochondrien sind geschwollen mit Zeichen der Kristolyse. Das Lebersinuslumen enthält membranumhüllte großblasige Vakuolen mit teils granulärem, teils zelldebris-ähnlichem Material (Abb. 11 und 12).

Nach Galaktosamin- und gleichzeitiger Kontrastmittelgabe sind auch elektronenmikroskopisch keine unterschiedlichen Veränderungen gegenüber der Gruppe II faßbar. Neben intakten Parenchymarealen beobachtet man Areale mit den oben beschriebenen nekrobiotisch-nekrotischen Veränderungen (Abb. 13 und 14).

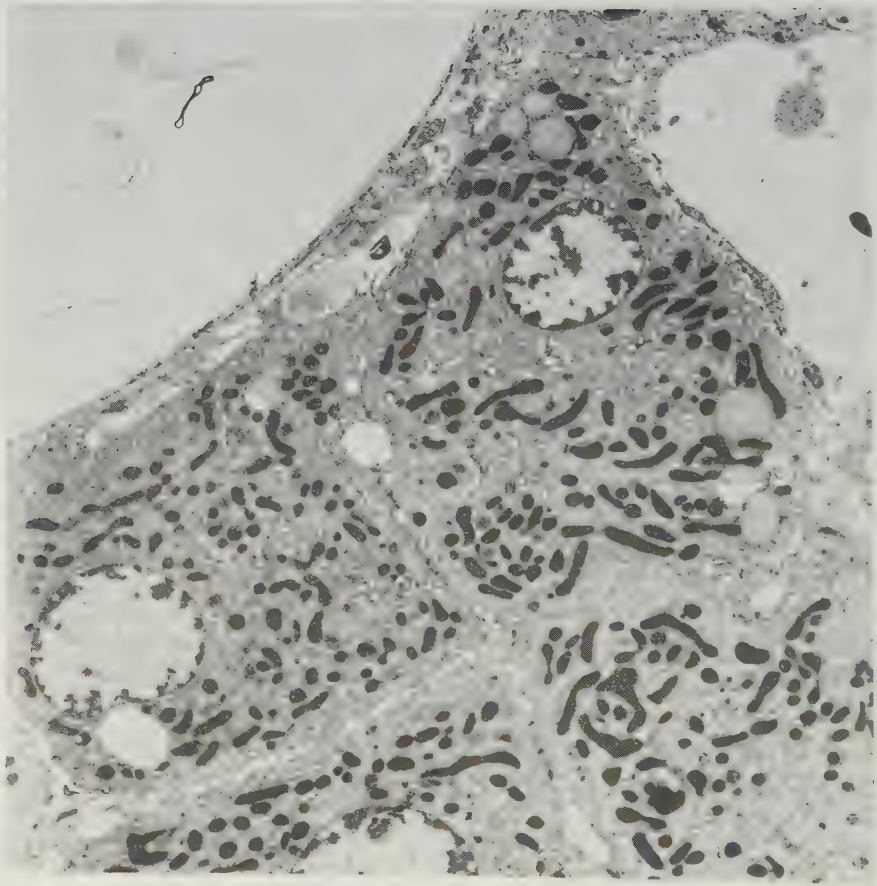


Abbildung 10: Rattenleber nach Galaktosamin-Applikation

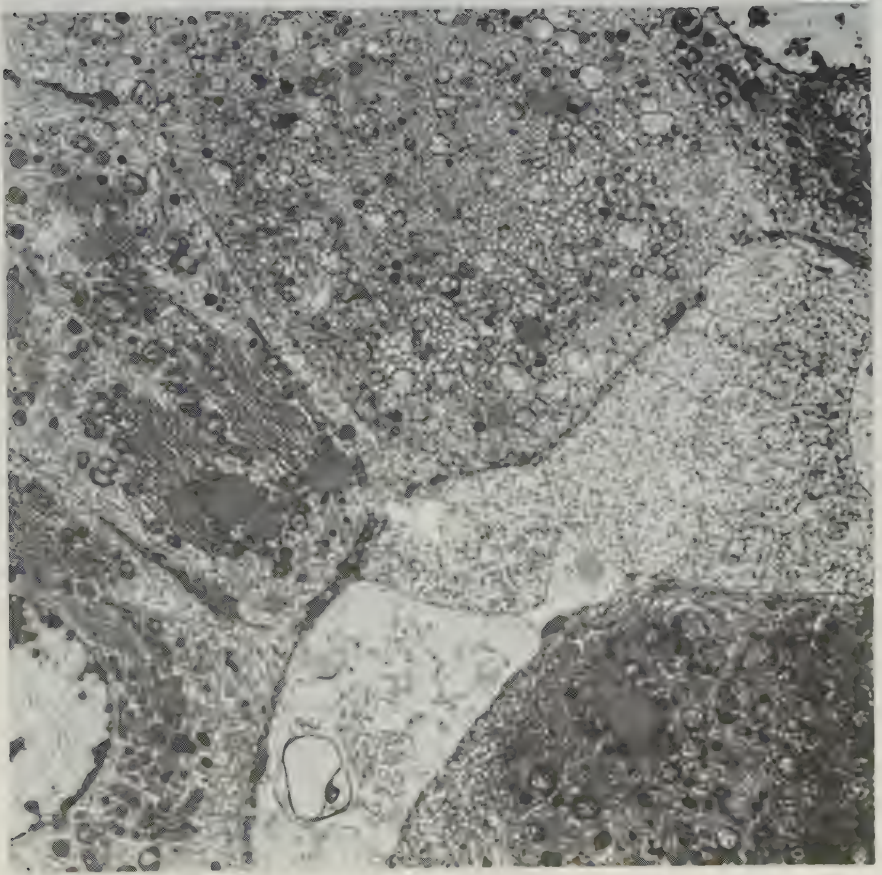


Abbildung 11: Rattenleber nach Galaktosamin-Applikation

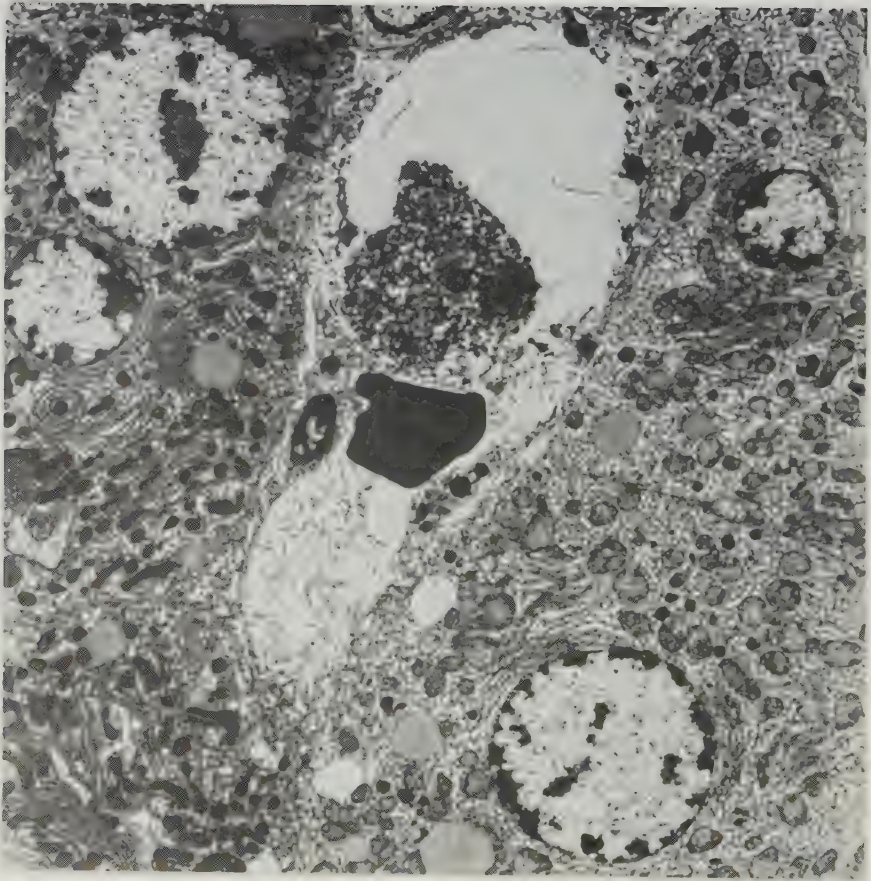


Abbildung 12: Rattenleber nach Galektosamin-Applikation

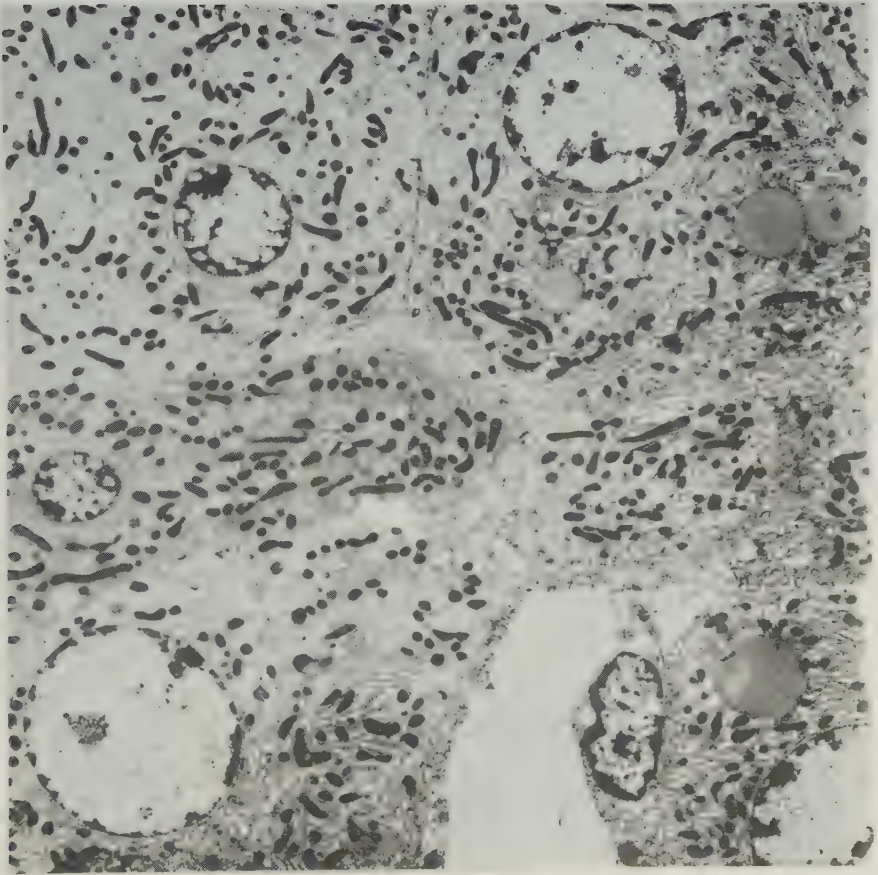


Abbildung 13: Rattenleber nach gleichzeitiger Galaktosamin-
und Kontrastmittel-Applikation

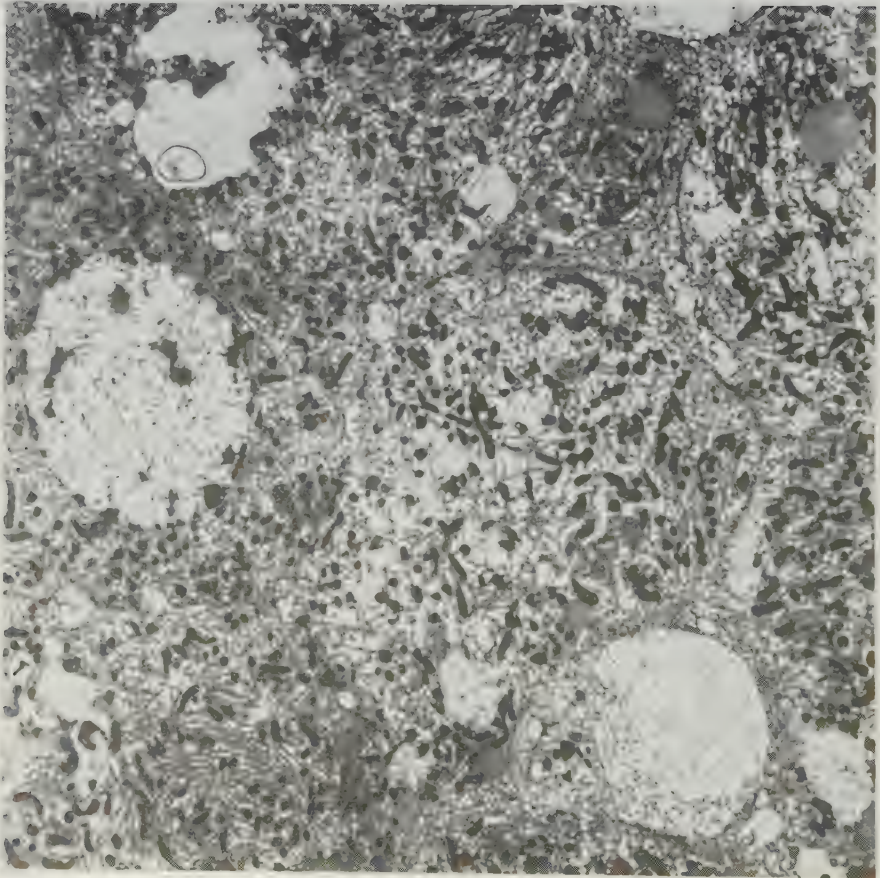


Abbildung 14: Rattenleber nach gleichzeitiger Galaktosamin-
und Kontrastmittel-Applikation

5.3. Patienten - Serologie

Es wurden bei allen Patienten vor und nach Kontrastmittelapplikation folgende Serumparameter bestimmt: Bilirubin (gesamt), SGOT, SGPT, gamma-GT und alkalische Phosphatase. Bei pathologisch verändertem Leberstatus post injectionem wurde eine Verlaufskontrolle gemacht.

- 1) SGOT kleiner/gleich 17 U/l
- 2) SGPT kleiner/gleich 22 U/l
- 3) AP kleiner/gleich 200 U/l
- 4) gamma-GT kleiner/gleich 28 U/l
- 5) Bilirubin kleiner/gleich 1 mg%

Ein Überschreiten der o.g. Labornormwerte wurde als pathologisch gewertet.

Tabelle 7 enthält die Gesamtheit der serologischen Werte der Patienten, denen Biliscopin^R appliziert wurde.

Tabelle 8 enthält alle serologischen Werte der Endomirabil^R-Gruppe.

Zeichenerklärung zu den Tabellen 7 und 8:

V = Vorwert

1 = 1. Kontrollwert p.i.

2 = 2. Kontrollwert p.i.

3 = 3. Kontrollwert p.i.

LG = Patienten mit unauffälligem Leberstatus vor Kontrastmittel-Gabe.

HZ = Patienten mit vorwiegend hepatozellulärem Leberschaden.

CH = Patienten mit vorwiegend cholestatischer Erkrankung.

Die Angaben für die SGOT, SGPT, AP und die gamma-GT erfolgen in U/l, für Bilirubin (gesamt) in mg%.

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	y-GT	AP
501	V	-	18	12	10	78
(LG)	1	-	10	11	8	116
504	V	2,7	34	21	56	230
(CH)	1	3,1	36	22	51	170
506	V	0,2	10	14	28	138
(LG)	1	0,3	8	8	28	125
508	V	0,4	17	50	43	121
(HZ)	1	0,5	38	58	42	113
	2	-	25	51	-	-
511	V	0,4	21	8	105	-
(HZ)	1	0,4	8	16	103	-
515	V	1,7	24	10	28	168
(CH)	1	1,3	23	13	25	152
517	V	0,7	23	7	72	237
(LG)	1	0,5	22	8	70	241
520	V	-	8	8	16	116
(LG)	1	-	6	8	25	237
521	V	26,9	67	22	78	529
(CH)	1	21,6	67	22	60	414
522	V	0,6	33	23	132	142
(HZ)	1	0,4	43	41	100	120
523	V	0,4	15	17	94	90
(HZ)	1	0,2	17	48	98	80
	2	0,3	10	25	75	80
526	V	0,5	9	12	33	137
(LG)	1	0,6	5	5	28	120
527	V	1,2	20	36	155	130
(HZ)	1	0,6	17	44	100	104
528	V	0,4	12	28	120	480
(HZ)	1	0,6	15	32	134	710
	2	0,6	24	32	172	744
	3	0,6	28	28	205	1020

Tabelle 7: Serumwerte der Biliscopin^R - Gruppe

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	y-GT	AP
532	V	0,3	13	15	8	87
(LG)	1	0,3	11	14	8	75
536	V	1,4	13	15	124	264
(CH)	1	1,2	17	15	117	238
538	V	1,2	7	11	17	126
(LG)	1	0,6	10	12	18	120
540	V	0,4	8	14	48	128
(HZ)	1	0,3	22	44	86	208
	2	0,3	11	21	74	191
541	V	0,3	12	7	-	-
(LG)	1	0,5	8	7	-	-
542	V	-	-	-	-	-
(HZ)	1	0,6	-	-	63	145
543	V	0,3	8	6	21	157
(LG)	1	0,3	8	6	26	153
544	V	0,6	26	50	304	152
(HZ)	1	0,4	24	45	298	141
545	V	0,5	28	18	184	591
(HZ)	1	0,2	20	12	145	518
546	V	0,4	24	78	77	224
(HZ)	1	0,4	14	34	50	220
556	V	0,2	7	8	46	70
(HZ)	1	0,3	58	464	418	120
557	V	0,2	6	8	18	110
(LG)	1	1,7	13	7	13	150
	2	0,3	14	7	13	90
559	V	0,3	13	8	106	180
(HZ)	1	0,3	18	8	73	100
560	V	0,6	8	11	-	-
(LG)	1	0,4	11	11	-	-
563	V	0,6	70	102	235	-
(HZ)	1	0,6	54	94	218	-
564	V	0,4	18	14	6	86
(LG)	1	0,4	13	12	6	100

Tabelle 7: Serumwerte der Biliscopin^R - Gruppe

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	y-GT	AP
567	V	1,0	6	8	6	160
(LG)	1	0,8	8	8	6	104
568	V	0,3	23	44	140	208
(HZ)	1	0,5	13	26	113	-
569	V	0,3	20	20	10	112
(LG)	1	-	11	14	18	-
570	V	3,7	20	18	7	130
(LG)	1	0,4	6	12	8	86
571	V	0,5	11	12	11	108
(LG)	1	0,4	7	8	10	93
573	V	1,0	28	24	45	121
(HZ)	1	0,8	30	33	46	134
	2	0,6	26	33	38	120
574	V	0,6	14	13	6	155
(LG)	1	0,4	10	10	7	125
577	V	0,7	46	27	60	254
(HZ)	1	0,7	55	40	70	293
	2	0,7	55	43	94	294
578	V	0,6	88	147	27	74
(HZ)	1	0,7	41	95	23	84
580	V	0,3	12	32	83	238
(HZ)	1	0,2	10	15	90	258
	2	0,3	7	8	50	158
583	V	0,4	17	19	45	535
(HZ)	1	0,5	25	18	42	571
	2	0,5	25	11	39	519
585	V	0,3	8	8	8	68
(LG)	1	0,3	3	8	11	73
591	V	0,5	6	10	82	182
(HZ)	1	0,5	5	8	81	181
592	V	0,8	15	12	14	196
(LG)	1	0,8	13	10	10	161
593	V	0,3	5	3	13	156
(LG)	1	0,3	8	4	12	186

Tabelle 7: Serumwerte der Biliscopin^R - Gruppe

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	γ -GT	AP
595	V	1,8	18	9	97	143
(HZ)	1	1,7	18	15	88	147
596	V	0,5	6	5	38	160
(LG)	1	0,4	8	7	33	114
597	V	0,5	12	8	24	222
(LG)	1	0,4	12	11	27	297
	2	0,4	17	13	30	215
600	V	0,4	37	39	25	122
(HZ)	1	0,4	12	38	18	126

Tabelle 7: Serumwerte der Biliscopin^R - Gruppe

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	y-GT	AP
502	V	0,5	10	11	6	145
(LG)	1	0,7	15	11	7	115
503	V	0,4	16	12	18	174
(LG)	1	0,4	8	7	11	188
505	V	0,4	12	23	120	345
(HZ)	1	0,3	12	24	123	301
507	V	0,6	25	24	1176	190
(HZ)	1	0,6	26	24	1106	168
509	V	0,9	87	96	1475	1442
(HZ)	1	0,3	153	131	2166	1302
	2	-	76	100	1264	1258
510	V	0,3	10	15	37	136
(HZ)	1	0,2	13	18	48	148
512	V	0,6	8	13	36	158
(HZ)	1	0,5	11	8	31	131
513	V	0,7	6	8	18	97
(LG)	1	0,5	8	8	17	90
514	V	0,5	12	12	54	230
(HZ)	1	0,3	12	8	33	168
516	V	0,4	11	16	13	91
(LG)	1	0,4	11	22	14	106
518	V	1,5	15	44	73	282
(CH)	1	1,7	34	56	166	561
519	V	0,4	41	48	31	127
(HZ)	1	0,4	48	24	31	127
524	V	0,8	24	18	426	243
(HZ)	1	0,6	23	14	360	237
525	V	2,3	111	304	-	394
(CH)	1	1,1	30	190	-	367
529	V	0,3	20	32	44	245
(HZ)	1	0,2	14	14	20	180
530	V	1,1	112	306	225	226
(HZ)	1	1,3	70	172	162	234

Tabelle 8: Serumwerte der Endomirabil^R - Gruppe

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	γ -GT	AP
595	V	1,8	18	9	97	143
(HZ)	1	1,7	18	15	88	147
596	V	0,5	6	5	38	160
(LG)	1	0,4	8	7	33	114
597	V	0,5	12	8	24	222
(LG)	1	0,4	12	11	27	297
	2	0,4	17	13	30	215
600	V	0,4	37	39	25	122
(HZ)	1	0,4	12	38	18	126

Tabelle 7: Serumwerte der Biliscopin^R - Gruppe

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	γ -GT	AP
502	V	0,5	10	11	6	145
(LG)	1	0,7	15	11	7	115
503	V	0,4	16	12	18	174
(LG)	1	0,4	8	7	11	188
505	V	0,4	12	23	120	345
(HZ)	1	0,3	12	24	123	301
507	V	0,6	25	24	1176	190
(HZ)	1	0,6	26	24	1106	168
509	V	0,9	87	96	1475	1442
(HZ)	1	0,3	153	131	2166	1302
	2	-	76	100	1264	1258
510	V	0,3	10	15	37	136
(HZ)	1	0,2	13	18	48	148
512	V	0,6	8	13	36	158
(HZ)	1	0,5	11	8	31	131
513	V	0,7	6	8	18	97
(LG)	1	0,5	8	8	17	90
514	V	0,5	12	12	54	230
(HZ)	1	0,3	12	8	33	168
516	V	0,4	11	16	13	91
(LG)	1	0,4	11	22	14	106
518	V	1,5	15	44	73	282
(CH)	1	1,7	34	56	166	561
519	V	0,4	41	48	31	127
(HZ)	1	0,4	48	24	31	127
524	V	0,8	24	18	426	243
(HZ)	1	0,6	23	14	360	237
525	V	2,3	111	304	-	394
(CH)	1	1,1	30	190	-	367
529	V	0,3	20	32	44	245
(HZ)	1	0,2	14	14	20	180
530	V	1,1	112	306	225	226
(HZ)	1	1,3	70	172	162	234

Tabelle 8: Serumwerte der Endomirabil^R - Gruppe

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	y-GT	AP
531	V	0,3	14	8	150	141
(HZ)	1	0,5	26	17	133	130
533	V	0,5	7	8	-	-
(LG)	1	0,4	14	8	-	-
534	V	0,5	13	6	18	177
(LG)	1	0,2	6	6	18	203
535	V	0,3	16	26	170	520
(HZ)	1	0,5	14	22	162	481
537	V	0,4	18	16	47	144
(HZ)	1	0,2	18	18	37	117
539	V	0,3	7	8	24	165
(LG)	1	0,4	22	44	154	446
	2	0,3	13	18	111	304
	3	0,4	11	14	78	220
547	V	0,6	8	10	18	123
(LG)	1	0,6	8	11	21	161
548	V	-	18	11	15	136
(LG)	1	0,4	14	5	18	121
549	V	0,5	33	28	143	118
(HZ)	1	0,4	11	15	91	104
550	V	1,9	74	115	473	1961
(CH)	1	1,4	52	96	381	1733
551	V	0,2	13	21	-	-
(LG)	1	0,3	11	13	-	-
552	V	0,4	21	31	96	90
(HZ)	1	0,3	13	26	118	70
553	V	0,5	18	12	27	80
(LG)	1	0,4	35	37	30	70
554	V	0,4	8	15	35	170
(HZ)	1	0,4	12	21	55	172
558	V	0,9	16	20	15	100
(LG)	1	0,8	12	17	30	120

Tabelle 8: Serumwerte der Endomirabil^R - Gruppe

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	y-GT	AP
561	V	0,7	11	12	12	90
(LG)	1	0,7	11	15	14	70
562	V	0,7	12	14	30	60
(LG)	1	0,6	8	14	32	60
565	V	10,5	31	40	157	700
(CH)	1	11,0	32	42	123	780
566	V	0,5	8	8	68	273
(HZ)	1	0,5	8	11	61	241
572	V	0,3	10	13	68	207
(HZ)	1	0,4	12	10	36	158
575	V	1,1	75	207	45	110
(HZ)	1	0,7	76	165	44	118
576	V	1,1	35	64	113	228
(HZ)	1	1,0	20	33	62	206
579	V	1,0	8	12	43	160
(HZ)	1	0,8	11	17	56	186
581	V	0,8	13	17	132	533
(HZ)	1	0,7	15	23	148	496
	2	0,4	14	19	136	453
582	V	0,3	9	7	17	161
(LG)	1	0,4	7	4	20	175
584	V	1,5	15	14	77	177
(HZ)	1	1,4	15	16	75	190
	2	1,6	14	14	63	218
	3	0,9	19	17	75	208
586	V	1,3	6	6	8	130
(LG)	1	0,8	5	7	8	134
587	V	0,3	24	42	168	253
(HZ)	1	0,3	12	25	105	193
588	V	0,3	43	120	992	228
(HZ)	1	0,2	33	93	708	251
	2	0,3	32	78	738	254

Tabelle 8: Serumwerte der Endomirabil^R - Gruppe

Patient	Wert	Bili	SGOT	SGPT	y-GT	AP
589	V	0,5	7	15	37	115
(HZ)	1	0,5	10	16	41	134
590	V	1,0	5	5	11	124
(LG)	1	0,5	5	7	11	120
594	V	0,2	13	24	40	264
(HZ)	1	0,2	34	48	36	267
	2	0,3	43	58	30	231
	3	0,3	58	80	30	231
598	V	0,5	10	18	47	167
(HZ)	1	0,5	11	14	32	114
599	V	2,5	25	15	76	152
(HZ)	1	0,5	11	12	53	136

Tabelle 8: Serumwerte der Endomirabil^R - Gruppe

Bilirubin-Anstieg p.i.

a) Biliscopin^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 22): 1 (557)
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 23): kein Anstieg
- Patienten mit Cholestase (n = 4): 1 (504)

b) Endomirabil^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 17): kein Anstieg
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 29):
1 (530)
- Patienten mit Cholestase (n = 4): 2 (518, 565)

SGOT-Anstieg p.i.

a) Biliscopin^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 22): kein Anstieg
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 23):
7 (508, 522, 528, 540, 556, 577, 583)
- Patienten mit Cholestase (n = 4): kein Anstieg

b) Endomirabil^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 17): 2 (539, 553)
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 29):
4 (509, 519, 531, 594)
- Patienten mit Cholestase (n = 4): 1 (518)

SGPT-Anstieg p.i.

a) Biliscopin^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 22): kein Anstieg
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 23):
9 (508, 522, 523, 527, 528, 540, 556, 573, 577)
- Patienten mit Cholestase (n = 4): kein Anstieg

b) Endomirabil^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 17): 2 (539, 553)
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 29):
3 (509, 581, 594)
- Patienten mit Cholestase (n = 4): 1 (518)

Gamma-GT-Anstieg p.i.

a) Biliscopin^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 22): 1 (597)
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 23):
5 (523, 528, 540, 556, 577)
- Patienten mit Cholestase (n = 4): kein Anstieg

b) Endomirabil^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 17): 3 (539, 553, 558)
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 29):
7 (509, 510, 552, 554, 579, 581, 589)
- Patienten mit Cholestase (n = 4): 1 (518)

AP-Anstieg p.i.

a) Biliscopin^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 22): 2 (520, 597)
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 23):
3 (528, 540, 577)
- Patienten mit Cholestase (n = 4): kein Anstieg

b) Endomirabil^R:

- Patienten ohne Lebererkrankung (n = 17): 2 (534, 539)
- Patienten mit hepatozellulärer Erkrankung (n = 29):
3 (530, 584, 588)
- Patienten mit Cholestase (n = 4): 2 (518, 565)

5.4. Allergisch-immunologische Reaktionen der Patienten

Die Kontrastmittel-Reaktionen wurden nach der oben beschriebenen Form und nach Cholegrafikum getrennt beurteilt.

Biliscopin^R:

Venenschmerz = 1

Nausea = 3

Tachykardie = 3

leichte Dyspnoe = 2

schwere Dyspnoe = 1

Hauterscheinungen = 2

Brechreiz = 1

Für Biliscopin^R ergab sich bei 10 von insgesamt 49 Patienten eine leichte oder schwere Unverträglichkeitsreaktion. Diese wurde bei 8 Patienten auf das Präparat allein, bei 2 Patienten auf das Präparat in Kombination mit der Grunderkrankung des Patienten zurückgeführt. Insgesamt 39 Patienten vertrugen das Cholegrafikum gut, 8 Patienten mässig und 2 Patienten zeigten eine schlechte Verträglichkeit des hepatotropen Kontrastmittels. Therapeutisch wurde bei 2 Patienten eingegriffen.

Interessant erscheint in diesem Zusammenhang folgender Fall von schwerer Dyspnoe: Es handelte sich um einen 71-jährigen Patienten, der unter einer chronisch-asthmoiden Emphysem-bronchitis litt. Zum Zeitpunkt der i.v. Cholegraphie war er mit Glykosiden, Bisolvon^R 50 mg/d und Solu-Decortin^R 100 mg/d dauermediziert. In der Allergie-Anamnese gab er Asthma bronchiale an. Bei ihm traten 20 Minuten nach Kontrastmittel-Applikation schwerste Atembeschwerden auf, begleitet von einer Tachykardie und Blutdruckerhöhung. Die Reaktion war so schwer, daß therapeutisch eingegriffen werden mußte: Der Zwischenfall wurde erst mit Euphyllin^R 0,48 g i.v., Solu-Decortin^R 250 mg i.v. und Sauerstoff per Nasensonde beherrscht.

Endomirabil^R:

Venenschmerz = 1

Nausea = 2

Hitzegefühl = 4

Tachykardie = 1

Hauterscheinungen = 2

Endomirabil^R rief in 7 von insgesamt 50 Fällen Nebenwirkungen hervor. Bei allen 7 Patienten wurden die Unverträglichkeitsreaktionen allein auf das Präparat zurückgeführt. 43 Patienten vertrugen Endomirabil^R gut, 7 Patienten jedoch nur mässig.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede im Verträglichkeitsverhalten der beiden Kontrastsubstanzen vorlagen. Dies war nicht der Fall. Die beiden Substanzen zeigten, wenn überhaupt, nur leichte Nebenreaktionen. Nur in einem einzigen Fall kam es zu einer schweren Kontrastmittel-Reaktion.

6. Diskussion

Gewebliche Veränderungen des Leberparenchyms nach Gabe von Gallenkontrastmitteln waren Mittelpunkt einiger Untersuchungen (39, 40, 49, 55, 82, 84, 85). So berichtete WINCKLER 1976 auf dem Deutschen Internistenkongreß in Wiesbaden von zentralen Lebernekrosen bei Patienten nach Infusion hoher Dosen eines hepatotropen Kontrastmittels (84). LEUSCHNER und KRAMPE (49) untersuchten feinstrukturelle Veränderungen der Rattenleber nach intralientaler Applikation lebergängiger Kontrastsubstanzen. An diese Untersuchung schliesst der tierexperimentelle Teil dieser Arbeit an. Die elektronen- und lichtoptischen Untersuchungen waren als Ergänzung zu den serologischen Kontrollen gedacht. Zur Vermeidung von Leberparenchymveränderungen schon durch die Tötung - durch Entbluten der Tiere (LEUSCHNER u. KRAMPE) können Schockzeichen an der Leber nicht ausgeschlossen werden - töteten wir die Tiere durch intravitale Perfusionsfixation nach FORSMANN (17).

Die Messung von Enzymaktivitäten als Mittel zur Beurteilung der Leberfunktion vor und nach Applikation eines Cholegrafikums wurde von vielen Autoren gutgeheißen (1, 7, 15, 18, 22, 26, 28, 30, 55, 56, 68, 72, 83, 84, 85). Nicht ganz einheitlich war jedoch die Meinung, ob ein Enzymanstieg nach Kontrastmittelapplikation zu beobachten ist (7, 18, 22, 26, 28, 31, 55, 56, 72, 84, 85) oder nicht (12, 15, 22, 48, 53, 68, 83), und ob eine bereits bestehende Lebererkrankung den Grad der Nebenwirkungen stärker beeinflusst (9, 10, 28, 30, 68, 80, 84, 86). Bei diesen Untersuchungen waren die Ergebnisse weiterhin unterschiedlich in Abhängigkeit von der Applikationsart, -dauer sowie von der Kontrastmittel-Dosis.

Nur wenige Untersucher bemühten sich um eine Komplettierung und Bestätigung der Serologie durch die Morphologie. Klinisch-morphologische Untersuchungen liegen von ZASTROW, MEYER-BURG, HUBERTI und WINCKLER vor, Tierversuche von LANGECKER, TIRONE, LEUSCHNER und BURGNER.

Uneinheitlich waren die Ergebnisse der wichtigsten Untersuchungen insofern:

I. Tier/Mensch gesund:

- a) Leberzellnekrosen nach Kontrastmittelgabe
 - OTTENBERG und SPIEGEL (Zitat: 26)
- b) keine Leberzellnekrosen nach Kontrastmittelgabe
 - LANGECKER (39)
 - LEUSCHNER und KRAMPE (49)

II. Tier/Mensch leberkrank:

- a) Leberzellnekrosen nach Kontrastmittelgabe
 - ZASTROW (85)
 - WINCKLER (86)
- b) keine Leberzellnekrosen nach Kontrastmittelgabe
 - MEYER-BURG (55)

Insofern sahen wir eine Berechtigung, erneut die Frage einer Hepatotoxizität gallengängiger Kontrastmittel bei gesunder und zusätzlich geschädigter Leber zu prüfen. Das Tierexperiment erlaubte die Anwendung eines gleichartigen Leberschädigungsmodells an einem großen "Patienten"-Kollektiv, zugleich aber auch durch die Zahl der untersuchten Individuen eine serologische und morphologische statistisch verwertbare Aussage.

6.1. Diskussion der Methode

6.1.1. Tierexperiment

6.1.1.1. Kontrastmittel

Seit der Einführung des Biligrafins^R hat die intravenöse Cholangio-Cholecystographie ihren festen Platz in der Röntgendiagnostik. Dabei ist sie der oralen Cholecystographie überlegen (61). Die in Deutschland am häufigsten eingesetzten Cholegraphika sind Biligrafin^R, Biligrafin forte^R, Bilivistan^R, Endomirabil^R und Biliscopin^R. Der Indikationsbereich erstreckt sich auf die gesamte Oberbauchdiagnostik. Absolute Kontraindikationen für die i.v. Cholegraphie sind IgM-Gammopathien, dekompensierte Herz-Kreislauf-Insuffizienz und das hepatorenale Syndrom.

Mit Biligrafin forte^R wählten wir im Tierversuch ein bekannt "toxisches" Kontrastmittel (35). Damit konnten wohl am ehesten hepatotoxische Effekte aufgedeckt werden. Ausserdem sollte damit der Bezug zu den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von LEUSCHNER und KRAMPE (49) hergestellt werden.

6.1.1.2. Galaktosamin-Leberschädigung

Da in dieser Arbeit auch die Abhängigkeit der Toxizität der Gallenkontrastmittel von der Leberfunktion untersucht werden sollte, wurde im Tierversuch bei einem Teil der Tiere eine artifizielle Leberschädigung durch Applikation von Galaktosamin gesetzt. Zu experimentellen Leberschädigungsmodellen im Tierversuch liegt eine Reihe von Arbeiten vor (13, 14, 33, 45, 47, 59, 61).

Durch die Injektion von D-Galaktosamin-HCL kann im Tierexperiment eine der menschlichen Hepatitis ähnliche Leberschädigung erzeugt werden (33). KEPPLER beschreibt den Wirkungsmechanismus des Galaktosamins folgendermaßen:

Galaktosamin (GalN) wird in der Leber zu UDP-GalN phosphoryliert. Durch die Anhäufung von UDP-GalN in der Leber, wobei das UDP-GalN nicht weiter verwertbar ist, kommt es kompensatorisch zu einer Steigerung der Nachsynthese von Uracilnucleotiden, die jedoch nicht ausreicht. Auf diese Weise bewirkt GalN eine langandauernde und starke Konzentrationsabnahme von UDP-Glucose, UDP-Galaktose, UMP, UDP und UTP. Die von diesen Stoffen abhängigen Reaktionen wie die RNS-Synthese und Glykosilierung von Membranglykolipiden laufen vermindert ab. Zur Aufrechterhaltung der Zellstruktur bedarf es jedoch dieser essentiellen Biosynthese. Es kommt zur Schädigung bzw. Zerstörung wichtiger Zellstrukturen (33, 47).

Morphologisch imponiert bei der GalN-"Hepatitis" bereits wenige Stunden nach Applikation die Nekrose einzelner Hepatozyten, die acidophile Degeneration des Cytoplasmas und eine Vergrößerung und Vermehrung von Kupfferschen Sternzellen. Entsprechend den Angaben von DECKER und KEPPLER (14) wurde einem Teil unserer Versuchstiere die Dosis von 1,8 mmol/kg Körpergewicht appliziert.

6.1.1.3. Perfusionsfixation

Unser Vorgehen zur Gewinnung der Rattenlebern für die morphologische Begutachtung unterschied sich wesentlich von dem Vorgehen von LEUSCHNER und KRAMPE. Während diese Autoren die Leber dem entbluteten Tier entnahmen (49), erfolgte die Leberentnahme in der vorliegenden Arbeit für die lichtmikroskopische Beurteilung noch am lebenden Tier, um morphologische Veränderungen am Organ infolge Entblutungsschock und konsekutiver Gewebshypoxie zu vermeiden. Die Tiere, deren Lebern elektronenoptisch beurteilt werden sollten, wurden vor der Leberentnahme mit Spüllösung und Fixationslösung perfundiert. Die intravaskuläre Perfusion mit Fixationslösung ist nach RHODIN zur Bereitung elektronenopti-

scher Präparate aus dem Gastrointestinaltrakt besonders gut geeignet (62). Auch dieses Vorgehen diene der Vermeidung von strukturellen Hypoxie-Artefakten.

6.1.2. Klinischer Teil

6.1.2.1. Patientengut

Bezüglich der Altersstruktur zeigte sich, wie schon erwähnt, ein Gipfel zwischen dem 60. bis 80. Lebensjahr. Mehr als die Hälfte der Patienten war zwischen 60 und 80 Jahre alt. Gerade dieser Altersbereich zeigt nach ANSELL eine Dominanz hinsichtlich schwerer Kontrastmittel-Reaktionen (3). Dazu im Gegensatz steht die Ansicht von SHEHADI, der die meisten Kontrastmittel-Reaktionen in der 3. und 4. Lebensdekade beobachtete (75).

6.1.2.2. Kontrastmittel

Im klinischen Teil dieser Arbeit wurden zwei Kontrastmittel im Doppelblindversuch verglichen. Es erschien sinnvoll, nicht wie im Tierversuch Biligrafin forte^R anzuwenden, da es genügend klinische Untersuchungen über dieses Kontrastmittel gibt, aus denen hervorgeht, daß Biligrafin forte^R hohe Nebenwirkungsraten zeigt und die Kontrastgebung im Röntgenbild nach heutigen Maßstäben nicht als optimal bezeichnet werden kann (21, 29, 34, 71). Diese beiden Faktoren hätten in jedem Fall zu einer Qualitätsminderung der klinisch-radiologischen Routinediagnostik geführt.

Ausserdem konnte durch den Einsatz zweier neuartiger Substanzen der Stand der neuesten Kontrastmittelchemie in den klinischen Teil dieser Arbeit mit einfließen. Die LD₅₀ der beiden Cholegraphika Biliscopin^R und Endomirabil^R liegt erheblich über der des Biligrafin forte^R. Sowohl über Endomirabil^R (23, 35, 68, 82) als auch über Biliscopin^R (23, 35, 77, 78) liegen schon einige Arbeiten vor. Aus

Untersuchungen (23) über die Eiweißbindungsaffinität des Endomirabil^R und des Biliscopin^R ergab sich, daß die Affinität dieser Kontrastmittel zu Humanalbumin geringer ist, als die des Bilivistan^R und erheblich kleiner als die des Biligradin forte^R. Nach FUCHS ist ein Kontrastmittel um so toxischer, je höher der Grad der Eiweißbindung ist (23, 78). Bei beiden vorliegenden Präparaten wurden die wichtigsten Entwicklungsrichtungen der neueren Kontrastmittelforschung berücksichtigt (77, 78):

- a) Die Einführung von Sauerstoff in die verbindende Kette zwischen den beiden jodtragenden aromatischen Kernen, was eine bessere Allgemeinverträglichkeit bewirkt.
- b) Die mit der Verlängerung dieser Kette verbundene Erhöhung des Molekulargewichts, die zu einer beschleunigten biliären Ausscheidung führt.

KÖLLING berichtete für Endomirabil^R von einer auffällig geringeren Nebenwirkungsrate im Vergleich mit Bilivistan^R und Biligradin^R (35), was auch den Ergebnissen der Tierversuche mit Endomirabil^R von TIRONE entspricht. Bei Chologram^R, einer Salzvariante des hier vorliegenden Biliscopin^R, fand TAENZER eine bessere Verträglichkeit als bei den üblichen Cholegraphika (77). Diese Untersuchung beinhaltete auch eine Prüfung hinsichtlich Hepatotoxizität, jedoch ergab sich keine signifikante Erhöhung der Transaminasen nach Kontrastmittel-Applikation.

6.1.2.3. Kontrastmittel-Reaktionen

Die pathophysiologischen Mechanismen, die den sog. "Kontrastmittel-Reaktionen" zugrunde liegen, sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Weitgehend einheitlich ist aber die Auffassung, daß es sich um allergisch-immunologische Mechanismen handelt. LASSER (41, 42, 43, 44), LEITE (46) und BRASH (6) lieferten grundlegende Arbeiten zur Pathogenese von Kontrastmittel-Reaktionen. Ähnlich wie BRASH

(6) im Tierversuch wies KLEINKNECHT (34) menschliche Antikörper gegen Röntgenkontrastmittel nach. Er ordnete die Antikörper der Klasse IgM zu. Nach seiner Auffassung führen zirkulierende Immunkomplexe zur Freisetzung von vasoaktiven Mediatoren. LASSER (44) und LEITE (46) wiesen eine Histaminfreisetzung durch Kontrastmittel in vitro und in vivo nach. ANSELL (3), KÖLLING (35) und SCHIMKE (70) betonten die Rolle des Injektionsmodus und der Injektionszeit in der Pathogenese der Kontrastmittel-Reaktionen. So empfiehlt ANSELL (3) eine langsame, konstante Applikation zur Senkung der Nebenwirkungsrate von Kontrastmitteln. Auch SHEHADI (74, 75) kommt zu dem Schluß, daß eine Erhöhung der Injektionsgeschwindigkeit bei der i.v. Cholangio-Cholecystographie eine Steigerung der Nebenwirkungsrate mit sich bringt. Für den gesamten Bereich der Cholegraphie beziffert er die relative Häufigkeit von Kontrastmittel-Reaktionen auf 12,6 %.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Tiergruppe I (Kontrastmittel - GalN) zeigte nach Injektion von 1 g/kg Körpergewicht Biligrafin forte^R den erwarteten statistisch signifikanten Aktivitätsanstieg der SGOT und SGPT. Die AP blieb praktisch unverändert. Da aber auch die Gruppe II (NaCl - GalN), der statt Kontrastmittel physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde, einen signifikanten Transaminasen-Anstieg aufwies, und sich die Aktivitätsanstiege der Gruppen I und II nicht signifikant unterschieden, kann nicht auf einen toxischen Effekt an der funktionell beeinträchtigten Rattenleber durch Biligrafin forte^R geschlossen werden. Die SGOT-Erhöhung in Gruppe I betrug im Mittel ca. 120 U/l, in Gruppe II etwa 90 U/l, der SGPT-Anstieg in Gruppe I betrug etwa 160 U/l, in Gruppe II etwa 90 U/l. Da der Serumenzymanstieg in Gruppe I zwar nicht signifikant, aber dennoch deutlich größer war - die Signifikanzschwelle wurde nur ganz knapp verfehlt - als in Gruppe II, kann unserer Meinung nach eine leberschädigende Wirkung des Biligrafin forte^R auf die funktionell beeinträchtigte Rattenleber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Das histologische Bild der Rattenlebern in Gruppe I und II entsprach dem Bild einer "Galaktosamin-Hepatitis", wie sie von REUTER beschrieben wurde (61). Die in Gruppe I zusätzlich gefundenen erweiterten Lebersinusoide und feintropfigen Vakuolen in den Hepatozyten dürften Ausdruck der funktionellen Belastung der Leber durch den Kontrastmittel-Transport sein. In der Versuchsgruppe III, in der die ungeschädigten Tiere nur die Dosis von 1 g/kg Körpergewicht Biligrafin forte^R erhielten, zeigten die Serumenzyme nur minimale Schwankungen. Die entsprechende Kontrollgruppe IV, der statt Kontrastmittel nur physiologische Kochsalzlösung injiziert wurde, zeigte eine ähnliche Konstanz im Enzymverhalten.

Aus den serologischen Daten ergibt sich kein Anhalt für eine hepatotoxische Wirkung von 1 g/kg Biligrafin forte^R im Tierversuch bei kurzer Injektionszeit. Auch die Histologie der Gruppe III zeigte keinen pathologischen Befund, sondern nur Zeichen des hepatischen Kontrastmittel-Transports. Der histologische Befund der Gruppe IV war unauffällig.

LEUSCHNER und KRAMPE (49) fanden von der 4. bis zur 24. Stunde nach Kontrastmittel-Applikation morphologische Zeichen einer gesteigerten hepatischen Stoffwechselaktivität. Die vorliegende Arbeit konnte diesen Befund bestätigen. Im oben genannten Zeitraum gelang es verschiedenen Autoren, Transaminasen-Anstiege bei Patienten nachzuweisen (1, 7, 18, 22, 26, 28, 31, 55, 56, 72, 84, 85). GOMBERT und HÜTZL beobachteten die Transaminasen-Steigerung schon 4 Stunden nach Gabe des Cholegraphikums (26), FROMMHOLD und GUTSCHE beschrieben eine Transaminasen-Erhöhung nach 24 Stunden (22), ebenso wie MEYER-BURG (55). Im vorliegenden Tierexperiment konnten signifikante Transaminasen-Anstiege am gesunden Tier 8 Stunden p.i. nicht gemessen werden. Ähnliche Ergebnisse - allerdings im klinischen Versuch - erhielten FAHR (15) und viele andere Autoren (12, 22, 48, 52). Auch die vorliegenden morphologischen Befunde ergeben keinen Anhalt für eine hepatotoxische Wirkung des Biligrafin forte^R bei der Ratte. Auch dies stimmt mit den Ergebnissen von LEUSCHNER und KRAMPE überein (49).

Im klinischen Teil der vorliegenden Arbeit konnte die Beeinflussung der Leberfunktion durch Endomirabil^R und Biliscopin^R nur mittels serologischer Parameter überprüft werden. Dieses methodische Vorgehen wurde auch von vielen anderen Untersuchern verwendet (1, 7, 15, 18, 22, 26, 28, 30, 55, 56, 68, 77, 83, 84, 85). So führte SCHOLZ aus, daß Patienten nach einfacher Dosis Biligrafin^R (20 ml) in 8,7 % der Fälle eine SGOT-Erhöhung aufwiesen, nach doppel-

ter Dosis (40 ml) entwickelten 18,3 % der Patienten pathologische SGOT-Aktivitäten (72). Angaben über die Zusammensetzung des Patientenguts hinsichtlich der Leberfunktion machte SCHOLZ nicht. Doch weisen seine Ergebnisse auf einen Zusammenhang zwischen Kontrastmittel-Toxizität und Kontrastmittel-Dosis hin. Auch FROMMHOLD et al. zeigten diesen Zusammenhang (22). Ebenso fanden ZASTROW und Mitarbeiter von der Menge des injizierten Kontrastmittels abhängige Fermententgleisungen. Weiterhin stützten diese Autoren die serologischen Ergebnisse durch pathologisch-anatomische Untersuchungen. Die von ihnen gefundenen Leberparenchymschädigungen waren in ihrem Ausmaß abhängig von der applizierten Kontrastmittel-Dosis (85). Ein unterschiedliches Enzymverhalten bei lebergesunden und leber vorgeschädigten Patienten konnte GRENZMANN nachweisen (28). FROMMHOLD folgerte, daß eine komplexe Leberschädigung durch Cholegraphika trotz Transaminasen-Anstieg unwahrscheinlich erscheint (22). Andere Autoren stehen im Gegensatz zu dieser Ansicht und bejahen eine direkt-hepatotoxische Wirkung der Gallenkontrastmittel (7, 84, 85).

In der vorliegenden Arbeit zeigten innerhalb der Biliscopin^R - Gruppe insgesamt 10 Patienten einen Transaminasen-Anstieg nach Kontrastmittel-Applikation. Dabei stieg bei einem Patienten die SGOT, bei 6 Patienten die SGPT isoliert an. Alle 10 Patienten wiesen schon vor Kontrastmittel-Untersuchung eine hepatozelluläre Erkrankung auf. Nach intravenöser Gabe von Endomirabil^R fanden sich bei insgesamt 7 Patienten Erhöhungen der Transaminasen. 5 dieser 7 Patienten boten schon vor Kontrastmittel-Applikation Hinweise auf eine hepatozelluläre Erkrankung.

Beide Kontrastmittel - Biliscopin^R und Endomirabil^R - zeigten hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Serumaktivität der Transaminasen kein signifikant unterschiedliches Verhalten. Jedoch geht aus den eben genannten Ergebnissen hervor, daß bevorzugt

Patienten mit einer manifesten Leberschädigung auf die Injektion einer klinisch gebräuchlichen Menge Biliscopin^R oder Endomirabil^R mit einer Transaminasenerhöhung reagierten. Dies korrespondiert mit den Ergebnissen von GRENZMANN, der die Abhängigkeit der Transaminasensteigerungen nach i.v. Cholegraphie von der Funktionstüchtigkeit des Leberparenchyms eindrucksvoll nachweisen konnte (28). MEYER-BURG führte den kurzfristigen Transaminasen-Anstieg auf eine passagere Permeabilitätserhöhung der Leberzellmembran zurück (55). Auch FROMMHOLD und GUTSCHE sahen die Enzymsteigerungen im Zusammenhang mit einer temporären Membranschädigung des Hepatozyten durch Kontrastmittel. FROMMHOLD meinte weiter: "Im Serum nachweisbare zellständige Enzyme stammen nicht nur aus nekrobiotischen Zellen, sondern treten bereits bei einer energetischen Zellstörung auf." (22)

Da der hepatische Transport von biliären Kontrastmitteln einen aktiven, und damit energieverbrauchenden Prozess darstellt (23, 78), ist eine energetische Beeinflussung der Leberzelle unter Kontrastmittel-Angebot naheliegend. Ähnlich dem Anstieg der SGOT bei Muskelarbeit könnte der Anstieg der Transaminasen auf eine funktionelle Überlastung der Leberzelle zurückzuführen sein. Diese Auffassung wird von vielen Autoren vertreten (1, 18, 22, 26, 28, 30, 49, 55, 56).

Im Gegensatz zu dieser Ansicht stehen Arbeiten von BRUNA (7), WINCKLER (84) und ZASTROW (85), die nach hohen Kontrastmittel-Dosen verstärkt Lebernekrosen nachweisen konnten. Aber diese Ergebnisse müssen nicht unbedingt alternativ gesehen werden, da die Leberzellnekrose auch Ausdruck und Folge einer völligen energetischen Insuffizienz des Hepatozyten sein kann.

Die Beeinflussung des Energiestoffwechsels der Leberzelle durch Cholegraphika lässt sich auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit vereinbaren, daß nämlich die Transaminasen lebergeschädigter Patienten empfindlicher auf Kontrastmittel reagieren. Bei diesen Patienten liegt von vorneherein

eine stärkere energetische Belastung der Leberzelle vor, da ja regenerative Mechanismen im Vergleich zum Lebergesunden verstärkt ablaufen. Diese Ansicht lässt sich durch die vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse nicht eindeutig belegen, jedoch erbrachten die Tierversuche auch Hinweise darauf, daß die vorgeschädigte Leberzelle empfindlicher auf biliäre Kontrastmittel reagiert. Diese Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die licht- und elektronenoptischen Befunde zeigten in jedem Fall eine funktionelle Belastung des Hepatozyten durch das Kontrastmittel an.

Der Bilirubin-Wert blieb, in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von FROMMHOLD (22), von der Kontrastmittel-Applikation weitgehend unbeeinflusst. Ebenso unauffällig war das Verhalten der alkalischen Phosphatase.

Die gamma-GT, von der besonders hohe Aktivitäten in den Epithelien der intrahepatischen Gallenwege zu finden sind, gilt allgemein als hochempfindlicher Indikator für Leber- und Gallenwegserkrankungen (66). Nach Biliscopin^R zeigten 6 Patienten eine pathologische Erhöhung der gamma-GT-Aktivität. Bei 5 dieser 6 Patienten war schon vor der Kontrastmittel-Applikation eine Hepatopathie bekannt. In der Endomirabil^R - Gruppe wiesen 11 Patienten eine Erhöhung der gamma-GT nach Kontrastmittel-Gabe auf. Vor der Kontrastmittel-Untersuchung waren 3 Patienten hinsichtlich ihrer Leberfunktion unauffällig, 7 waren hepatozellulär erkrankt und 1 Patient wies Zeichen einer Cholestase auf. Auch hinsichtlich der gamma-GT reagierten bevorzugt Patienten mit einer hepatozellulären Erkrankung auf die Kontrastmittel-Gabe mit einem Enzymanstieg.

Da bei Leberkranken von vornherein eine erhöhte energetische Beanspruchung der Parenchymzellen, und damit ein vermindertes Reserveenergiepotential vorliegen dürfte, scheint verständlich, daß der manifest lebergeschädigte Patient durch die

Injektion eines hepatotropen Kontrastmittels energetisch mehr belastet wird als ein lebergesunder Patient. Dies führt dazu, daß bei Patienten mit einer Hepatopathie nach einem i.v. Cholegraphikum vermehrt mit Enzymentgleisungen, v.a. seitens der Transaminasen gerechnet werden muß. Dies zeigen die vorliegenden klinischen Ergebnisse.

Die Hepatotoxizität von intravenösen Gallenkontrastmitteln ist weiterhin ein Dosisproblem, wie viele Untersuchungen zeigen (18, 22, 49, 55, 85). Hohe Kontrastmitteldosen führen eher zu einer Leberirritation als niedrige. Dies läßt sich auch mit der Tatsache vereinbaren, daß der Leberkranke eher mit einer Fermententgleisung auf eine Kontrastmittel-Applikation reagiert als der Lebergesunde. Leberfunktionsstörungen führen zu einer verlangsamten Kontrastmittel-Ausscheidung durch die Leber, was sich darin niederschlägt, daß die Röntgendarstellung des Gallensystems, wenn überhaupt, bei diesen Patienten verzögert ist. Ausserdem zeigen solche Patienten eine vermehrte renale Ausscheidung des hepatotropen Kontrastmittels. Die verlangsamte Kontrastmittel-Ausscheidung führt zu einer relativen Dosiserhöhung, da das Organ länger unter Kontrastmittel-Belastung steht. So scheint die Bevorzugung hepatozellulär erkrankter Patienten hinsichtlich hepatotoxischer Wirkungen des Kontrastmittels in erster Linie eine Folge des Dosisproblems zu sein.

Daß Patienten mit einer Funktionsbeeinträchtigung der Leber eher zu Unverträglichkeitsreaktionen allergischer Genese neigen, dafür ergab sich in der vorliegenden klinischen Untersuchung kein Anhalt. Auch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln Biliscopin^R und Endomirabil^R hinsichtlich der Nebenwirkungsrate.

Die vorliegenden Ergebnisse führen zu dem Schluß, daß die intravenöse Darstellung der Gallenblase und Gallenwege nur

bei gezielter Indikation vorgenommen werden sollte. Besonderes Augenmerk sollte dabei den Patienten gelten, bei denen klinische und serologische Hinweise für einen Leberschaden vorliegen. Bei diesen Patienten muß vermehrt mit einer Enzymentgleisung nach i.v. Cholegraphie gerechnet werden. Deshalb erscheint eine serologische Nachkontrolle der Leberfunktion bei diesen Patienten sinnvoll.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden mit Hilfe serologischer und morphologischer Methoden die toxischen Wirkungen von intravenös zu applizierenden Gallenkontrastmitteln im Tierexperiment und im klinischen Versuch untersucht. Einen besonderen Aspekt stellte der Einfluss einer Leberschädigung auf die Kontrastmittel-Wirkung dar.

Im Tierversuch wurde zum Zwecke der Leberschädigung eine unspezifisch-reaktive Hepatitis durch die Injektion von Galaktosamin erzeugt. Transaminasenerhöhungen bei der Ratte nach Injektion von 1 g/kg Körpergewicht Biligradin forte^R wurden nicht beobachtet. Bei lebergeschädigten Ratten zeigten sich nach der gleichen Dosis Transaminasenerhöhungen. Diese konnten jedoch nicht eindeutig auf einen Kontrastmittel-Effekt zurückgeführt werden. Auch mit Hilfe der Licht- und Transmissionselektronenmikroskopie konnten keine hepatotoxischen Wirkungen des Biligradin forte^R nachgewiesen werden. Die alkalische Phosphatase der Ratte blieb unbeeinflusst.

Im klinischen Teil wurden bei insgesamt 99 Patienten nach i.v. Cholegraphie serologische Kontrollen gemacht. Hier kamen zwei neuartige Kontrastmittel zum Einsatz: Biliscopin^R (Schering AG) und Endomirabil^R (Byk Gulden). Eine Erhöhung der Transaminasen nach Kontrastmittel-Applikation wurde bevorzugt bei lebertorgeschädigten Patienten beobachtet. Die gamma-GT reagierte gleichsinnig. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der hepatotoxischen Wirkung und der Unverträglichkeitsreaktionen ergaben sich für beide Kontrastsubstanzen nicht.

Die passageren Enzymaktivitätsveränderungen, v.a. bei lebergeschädigten Patienten, wurden als Ausdruck einer energie-

tischen Störung der Leberzelle gesehen. Betont wurde weiterhin die Dosisabhängigkeit der potentiell hepatotoxischen Wirkung von Cholegraphika.

8. Literaturverzeichnis

1. ACKERMANN L., I. KALITZSCH, R. KELLER:
Bringt die Infusions-Cholangio-Cholecystographie
Vorteile gegenüber den konventionellen Unter-
suchungsmethoden
Radiologe 8, 1968, S. 260
2. ALLEN W.:
Drip infusion cholangiography in cases of failed
cholangiography
Br. J. Radiol. 42, 1969, S. 347
3. ANSELL G.:
Adverse reactions to contrast agents. Scope of
Problem
Invest. Radiol. 5, 1970, S. 374
4. ASADA M., J.T. GALAMBOS:
Effect of a small circumscribed hepatic necrosis on
serum and hepatic enzyme activities
Am. J. Dig. Dis. 8, 1963, S. 639
5. BLASCHKE T.F., K. MELMON:
Klinische Bedeutung der pharmakologischen Wirkungen
von Röntgenkontrastmitteln.
Internist 15, 1974, S. 439
6. BRASH R., J. CALDWELL, H. FUGENBERG:
Antibodies to radiographic contrast agents. Induction
and characterization of rabbit antibody
Invest. Radiol. 11, 1976, S. 1
7. BRUNA J.:
On hepatotoxicity of hepatotropic contrast media
Radiol. Diagn. 17, 1976, S. 695
8. BRUTSCHIN P., P. VOCK, W.A. FUCHS:
Die klinische Prüfung kardiovaskulärer Reaktionen auf
nephrotrope Kontrastmittel unter Anwendung der Impe-
danzmethode
Fortschr. Röntgenstr. 125, 1976, S. 365

9. BURGNER F.A., H.W. FISHER:
Intravenous cholangiography in normal and subsequently liver-damaged dogs
Radiology 114, 1975, S. 519
10. BURGNER F.A., H.W. FISHER:
Die Langzeitinfusionscholangiographie beim Ikterus
Fortschr. Röntgenstr. 122, 1975, S. 145
11. BUSFIELD D., K.J. CHILD, E.G. TOMICH:
Pharmacological and toxicological studies on triosil, an intravenous contrast agent
Br. J. Radiol. 35, 1962, S. 815
12. COHN E.M., S. BERGER, V. KREMENS:
Cholecystography in the presence of jaundice
Ann. Int. Med. 46, 1957, S. 53
13. DECKER K.:
Nutzen und Grenzen des Galaktosaminmodells
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1976, S. 245
14. DECKER K., D. KEPPLER:
Galactosamine induced liver injury
Prog. Liver Dis. 4, 1972, S. 183
15. FAHR K., H.C. OPPERMAN, E. WILICH:
Die intravenöse Cholangiocystographie im Kindesalter
Fortschr. Röntgenstr. 126, 1977, S. 371
16. FINBY N., G. BLASBERG:
A note on the blocking of hepatic excretion during cholangiographic study
Gastroenterology 3, 1964, S. 276
17. FORSSMANN W.G., G. SIEGRIST, L. ORCI, L. GIRARDIER, R. PICTET, C. ROULLIER:
Fixation par perfusion pour la microscopie électronique. Essai de généralisation.
J. Microsc. 6, 1967, S. 279

18. FRANK A., G. ZINNER:
Zur Problematik der Infusionscholangiographie
Fortschr. Röntgenstr. 107, 1967, S. 669
19. FRENZEL H., H. HÜCKER, B. KREMER:
Die Lebersinusoide der Ratte nach fraktionierter lokaler Telekobalt-Bestrahlung
Virchows Arch. Pathol. Anat. 375, 1977, S. 37
20. FROMMHOLD W.:
Ein neuartiges Kontrastmittel für die intravenöse Cholecystographie
Fortschr. Röntgenstr. 79, 1953, S. 283
21. FROMMHOLD W., H. BRABAND:
Zwischenfälle bei Gallenblasenuntersuchungen mit Biligrafin und ihre Behandlung
Fortschr. Röntgenstr. 92, 1960, S. 47
22. FROMMHOLD W., H. GUTSCHE:
Enzymuntersuchungen nach Infusion jodhaltiger Kontrastmittel
Deutscher Röntgenkongreß 1967, Teil A, S. 64
23. FUCHS W.A.:
Physiologie der biliären Exkretion von Röntgenkontrastmitteln
Radiologe 17, 1977, S. 64
24. FUCHS W.A., R. PREISIG:
Die Langzeitinfusionscholangiographie bei Patienten mit Ikterus
Fortschr. Röntgenstr. 122, 1975, S. 148
25. FUCHS W.A., R. PREISIG:
Prolonged drip infusion cholangiography
Br. J. Radiol. 48, 1975, S. 539
26. GOMBERT H.J., H.A. HÜTZL:
Das Verhalten der Serumenzyme nach Verabreichung von Gallen-Kontrastmitteln
Fortschr. Röntgenstr. 105, 1966, S. 727

27. GRAHAM E.A., W.H. COLE:
Roentgenologic examination of the gallblader.
Preliminary report of a new method utilizing
the intravenous injection of tetrabromphenol-
phtalein
JAMA 82, 1924, S. 613
28. GRENZMANN M., L. BELTZ, W. SCHMIDTMANN, M. THELEN:
Die Leberfunktion unter dem Einfluß hoher hepato-
troper Kontrastmittel-Konzentrationen
Dtsch. Med. Wschr. 95, 1970, S. 15
29. HAASTERT S.:
Verträglichkeit und diagnostische Ergebnisse bei
der klinischen Erprobung von Bilivistan (SH 419)
Fortschr. Röntgenstr. 101, 1964, S. 176
30. HERMS H.J., H. WITT, K. HEMSENDORF:
Die Infusions-Cholegraphie. Pharmakokinetik und
Klinik
Fortschr. Röntgenstr. 111, 1969, S. 221
31. HORNYKIEWITSCH T., H.S. STENDER:
Ergebnisse und Erfahrungen bei der Untersuchung
von 1000 Patienten mit Biligrafin
Ärztl. Wschr. 9, 1954, S. 564
32. HUBERTI H., R. ROSCHER, H. RINECKER:
Lebernekrosen nach Infusions-Cholangiographie
Dtsch. Med. Wschr. 104, 1979, S. 443
33. KEPPLER D., K. DECKER:
Der Wirkungsmechanismus von D-Galaktosamin in
der Leber
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 1971 S. 1182
34. KLEINKNECHT D., J. DELOUX, J. HOMBERG:
Acute renal failure after intravenous urography:
detection of antibodies against contrast media
Klin. Nephrol. 2, 1974, S. 116
35. KÖLLING K., R. HOENLE, F. KORSTEN:
Beitrag zur Nebenwirkungsrate hepatotroper Kon-
trastmittel: Klinische Vergleichsuntersuchung von
Iodoxamat (Endomirabil) und Ioglycamid (Bilivistan)
Radiologe 17, 1977, S. 70

36. KORMANO M., M. HÄRKÖNEN:
Inhibition of human cholinesterase activity by
some contrast media
Invest. Radiol. 8, 1973, S. 68
37. LALLI A.:
Urographic contrast media reactions and anxiety
Radiology 112, 1974, S. 267
38. LANG J., E. LASSER:
Binding of roentgenographic contrast media to
serum albumin
Invest. Radiol. 2, 1967, S. 396
39. LANGECKER H., A. HARWART, K. JUNKMANN:
2,4,6-Trijod-3-acetaminobenzoessäure-Abkömmlinge
als Kontrastmittel
Arch. Ex. Path. Pharmak. 220, 1953, S. 195
40. LANGECKER H.:
Methodik der i.v. Cholangiographie. Das Kontrast-
mittel Biligräfin
In: Intravenöse Cholangiographie. Grundlagen,
Technik, Ergebnisse
Von T. Hornykiewitsch, Stuttgart: Thieme 1956
41. LASSER E.:
Metabolic basis of contrast material toxicity
- Status 1971 -
Am. J. Roentgenol. 113, 1971, S. 415
42. LASSER E., S. LEE, E. FISHER, B. FISHER:
Some further pertinent considerations regarding
the comparative toxicity of contrast materials
for the dog kidney
Radiology 78, 1967, S. 240
43. LASSER E., M. SOVAK, J. LANG:
Development of contrast media idiosyncrasy in the
dog
Radiology 119, 1976, S. 91
44. LASSER E., A. WALTERS, S. REUTTER, J. LANG:
Histamine release by contrast media
Radiology 100, 1971, S. 683

45. LEBER H., B. LEINWEBER, D. PLATT:
Untersuchungen zum Verhalten mikrosomaler Enzyme
der Rattenleber nach Galaktosamingabe
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 1971, S. 1179
46. LEITE M., C. DE MORAES, J. LEME:
In vitro and in vivo release of histamine by
contrast media in the rat
Acta Radiol. Diagn. 16, 1975, S. 172
47. LESCH R., D. KEPPLER, W. REUTTER, J. RÜDIGER,
W. OEHLERT, K. DECKER:
Entwicklung einer experimentellen Lebercirrhose
durch D-Galaktosamin
Virchows Arch. (Zellpath) 6, 1970, S. 57
48. LEUPOLD F., F. HEUCK:
Untersuchungen über die Ausscheidung des Gallen-
kontrastmittels "Biligradin" bei Gesunden und
Kranken
Fortschr. Röntgenstr. 87, 1957, S. 443
49. LEUSCHNER U., A. KRAMPE:
Feinstrukturelle Veränderungen des Leberparenchyms
nach Applikation trijodierter, lebergängiger Röntgen-
kontrastmittel
Acta Hepato-Gastroenterol. 21, 1974 S. 41
50. LUDIN H., C. LACHENAUER:
Vergleichende Prüfung von Biligradin und peroral
wirksamen Cholangio-Cholecystographie-Kontrast-
mitteln
Schweiz. Med. Wschr. 90, 1960, S. 471
51. LUFT J.H.:
Improvements in epoxy resin embedding methods
J. Biophys. Biochem. Cytol. 9, 1961, S. 409
52. MAURER H.J.:
Zur Ätiologie und Therapie von Kontrastmittel-
Zwischenfällen
Fortschr. Röntgenstr. 92, 1960, S. 60

53. MARSHALL T.R., J.T. LING:

Clinical evaluation of a new intravenous cholangiographic medium: 5,5-sebacoyl-diimino-bis (2,4,6-triiodo-N-methylisophtalamic acid)

Am. J. Roentgenol. 90, 1963, S. 854

54. MCNULTY J.G.:

Intravenous cholangiography: the principles of safe practice

J. Ir. Med. Assoc. 68, 1975, S. 506

55. MEYER-BURG J., F. KATER:

Zur Bedeutung der Serumtransaminasen nach Applikation trijodierter, lebergängiger Röntgen-Kontrastmittel

Dtsch. Med. Wschr. 95, 1970, S. 1444

56. MEYER-BURG J., U. WILHELM:

Die Infusions-Cholezysto-Cholangiographie: Eine Verbesserung der röntgenologischen Ergebnisse durch Applikation optimaler Kontrastmitteldosen

Fortschr. Röntgenstr. 111, 1969, S. 641

57. MOUTON Y., A. DEMAILLE:

Téchnique d'étude de la microcirculation par couplage de la microcinématographie et du microscope électronique

Path. Biol. 21, 1973, S. 545

58. PENDERGRASS E.P.:

Symposium on contrast media reactions

Radiology 91, 1968, S. 61

59. PLATT D.:

Die Bedeutung des Alters für morphologische und biochemische Veränderungen der GalN-Hepatitis

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1976, S. 249

60. RENCK L.:

Experiences with telepaque, a new cholecystographic medium

Acta Radiol. 41, 1954, S. 336

61. REUTTER W., R. LESCH, D. KEPPLER, K. DECKER:
Galaktosamin-Hepatitis
Naturwissenschaften 55, 1968, S. 497
62. RHODIN J.H.:
Fixation of microvasculature for electron microscopy
Microvasc. Res. 5, 1973, S. 285
63. RICK W.:
Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
In: Klinische Chemie und Mikroskopie
Von W. Rick. Berlin: Springer, S. 240
64. RICK W.:
Alkalische Phosphatasen
In: Klinische Chemie und Mikroskopie
Von W. Rick. Berlin: Springer, S. 241
65. RICK W.:
Bestimmung der Bilirubinkonzentration im Serum
In: Klinische Chemie und Mikroskopie
Von W. Rick. Berlin: Springer, S. 175
66. RICK W.:
Glutamat-Pyruvat-Transaminase
In: Klinische Chemie und Mikroskopie
Von W. Rick. Berlin: Springer, S. 234
67. RICK W.:
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
In: Klinische Chemie und Mikroskopie
Von W. Rick. Berlin: Springer, S. 235
68. ROBBINS A.H., E. SIUNDURAI, R.S. KOFF, L.T. DIFAZIO,
E.A. WICKIS, A.N. GERTLER:
Successful intravenous cholecystocholangiography in
the jaundiced patient using meglumine iodoxamate
(cholorvue)
Am. J. Radiol. 126, 1976, S. 70
69. ROCKOFF S.D., R. BRASH:
Contrast media as histamine liberators
Invest. Radiol. 6, 1971, S. 110

70. SCHIMKE K., V. SCHNEIDER:
Zur Frage der Verträglichkeit von Bilivistan bei
modifizierter Kontrastmittelapplikation (Infusions-
cholangiographie)
Röntgenblätter 20, 1967, S. 464
71. SCHIRMEISEN R.P.:
Die röntgenologischen und klinischen Erfahrungen
mit einem neuen intravenösen Gallenkontrastmittel
SH 419 Bilivistan
Röntgenblätter 17, 1964, S. 99
72. SCHOLZ F.J.:
Hepatotoxicity in cholangiography
JAMA 229, 1974, S. 1724
73. SEAMAN W.B., S. COSGRIFF, J. WELLS:
Renal insufficiency following cholangiography
Am. J. Roentgenol. 90, 1963, S. 859
74. SHEHADI W.H.:
Comments on the incidence and reporting of adverse
reactions to contrast media
Radiology 113, 1974, S. 219
75. SHEHADI W.H.:
Adverse reactions to intravascularly administered
contrast media
Am. J. Roentgenol. 124, 1975, S. 145
76. SOKOLOFF J., R.N. BERK, J.H. LANG, E.C. LASSER:
The role of Y and Z hepatic proteins in the excre-
tion of radiographic contrast materials
Radiology 106, 1973, S. 519
77. TAENZER V., L. BLUMENBACH, H. HEITZBERG, K.H. KOLB,
U. SPECK, R. WOLF:
Intravenöse Cholegraphie mit Chologram
Fortschr. Röntgenstr. 123, 1975, S. 414
78. TAENZER V., U. SPECK, R. WOLF:
Pharmakokinetik und Plasmaeiweißbindung von
Iotroxinsäure
Fortschr. Röntgenstr. 126, 1977, S. 262

79. THEANDER G.:
Side-effects of biligrafin
Acta Radiol. 43, 1955, S. 369
80. THEANDER G.:
Cholegraphy in children
Acta Radiol. 42, 1954, S. 11
81. THURN P.:
Gallensystem
In: Einführung in die Röntgendiagnostik
Von P. Thurn und E. Bücheler.
Berlin: Springer 1974, S. 383
82. TIRONE P., G. ROSATI:
Radiopaque contrast media: toxicologic studies with
iodoxamic acid, a new intravenous cholegraphic agent
Farmaco (Sci) 28, 1973, S. 1011
83. WILBRAND H.F., G. ARTURSON:
Röntgenologische und klinische Erfahrungen bei der
Untersuchung mit dem Gallenkontrastmittel Diglycol-
säure-di-(3-carboxy-2,4,6-trijodanilid)
Fortschr. Röntgenstr. 108, 1968, S. 777
84. a) WINCKLER K.:
Lebernekrosen nach Infusionscholangiographie
mit Biligram
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 1976, S. 331
- b) WINCKLER K.:
Lebernekrosen nach Infusionscholangiographie
Dtsch. Med. Wschr. 103, 1978, S. 420
85. a) ZASTROW R., R. ARENDT, K. DIWOK, P. NOWOTNY:
Zur Frage der Leberparenchymschädigung durch
Infusion hepatotroper Kontrastmittel
Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 29, 1969, S. 291
- b) ZASTROW R., R. ARENDT, H.J. HÜTTER
Enzymuntersuchungen und klinische Beobachtungen
nach Infusions-Cholangiographie
Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr. 28, 1968, S. 37

Herrn Prof. Dr. Georgi möchte ich für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei Planung und Durchführung der Untersuchungen herzlich danken.

Der SCHERING AG (Berlin) danke ich für die Beratung bei der Vorbereitung und Ausführung der experimentellen und klinischen Untersuchungen sowie für die technische Unterstützung.

Herrn Dr. Hücker darf ich für seine Beratung und Unterstützung während der tierexperimentellen Untersuchungen und Ausführung dieser Arbeit danken.

Für die Übernahme des Korreferats danke ich Herrn Prof. Dr. Kutzner.

Herrn Fotomeister Göttsch danke ich für die Beratung und Unterstützung im fototechnischen Bereich.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 28.1.1954 als Sohn des Rolf Heine und seiner Ehefrau Hannelore geb. Wilking in Speyer am Rhein geboren. Mein Vater ist Rektor einer Hauptschule in Speyer, meine Mutter Oberlehrerin. Im Jahre 1960 wurde ich in die Burgfeldschule in Speyer eingeschult. Nach 4 Jahren Grundschule wechselte ich 1964 an das Staatliche Altsprachliche Gymnasium am Kaiserdom in Speyer, wo ich auch am 17. Mai 1972 mein Abitur bestand. Im Wintersemester 1972/1973 begann ich mein Medizinstudium an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. 1975 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, 1976 mein 1. Ärztliches Staatsexamen und 1978 mein 2. Ärztliches Staatsexamen. Den 3. klinischen Studienabschnitt absolvierte ich am Städtischen Krankenhaus Kaiserslautern, wo ich auch am 9. Mai 1979 mein 3. Ärztliches Staatsexamen bestand. Meine Approbation als Arzt erhielt ich am 17. Mai 1979. Seit Mai 1979 arbeite ich als Assistenzarzt am Institut für Pathologie der Kliniken der Landeshauptstadt Wiesbaden (Direktor: Prof. Dr. W. Remmele).

